

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-3678

⑬ Int. Cl. ⑭ 識別記号 ⑮ 厅内整理番号

C 07 D 207/325

6742-4C

7431-4C

6529-4C

⑯ 公開 平成2年(1990)1月9日

C 07 D 285/12

239/55

E

※

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全39頁)

⑰ 発明の名称 5-リポキシゲナーゼ抑制性4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)フェノール類

⑱ 特願 平1-38486

⑲ 出願 平1(1989)2月20日

優先権主張 ⑳ 1988年2月29日㉑米国(US)⑳161825

㉒ 発明者 ジヤン・ピエール・フ ベルギー国ビー-2340-ビールセ・グイドゲゼストラーランス・パン・ワウエト 61

㉓ 出願人 ジヤンセン・ファーマ ベルギー国ビー-2340-ビールセ・トウルンホウセベーシューチカ・ナームロク 30
ーゼ・フエンノートシヤップ

㉔ 代理人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

明細書

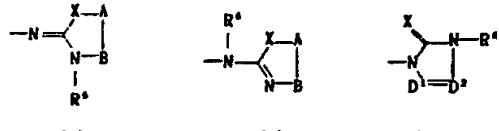
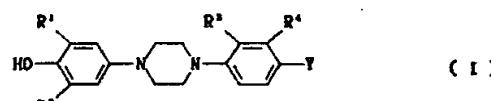
1. 【発明の名称】

5-リポキシゲナーゼ抑制性4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)フェノール類

カルボニルアミノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノスルホニル、または式

2. 【特許請求の範囲】

1. 薬学的に許容可能な組体、および、活性成分としての有効量の式



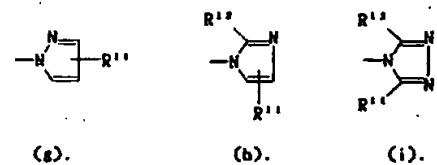
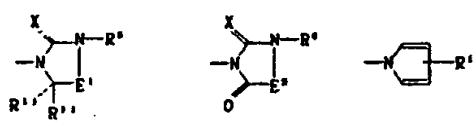
[式中、

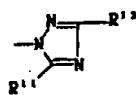
R'およびR''はそれぞれ独立して、水素、

C₁₋₄アルキルまたはハロであり、

R'およびR''はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₁₋₄アルキル





(J).



(K).

の複素環式基であり、

Xは酸素または硫黄であり、

R'およびR''はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆シクロアルキル、(C₁₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、および(アリール)C₁₋₆アルキルは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆シクロアルキル部分の炭素原子上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、但し条件として、該炭素原子は該

D'は-N-または-CH-であり、そしてD''は-N-、-CH-または

-CH-C(-O)-であり、

E'は-CH₂-、-CH₂-CH₂-または

-C(=O)-であり、

E''は-C(R')(R'')-または

-NR''-C(-O)-であり、ここで該基のカルボニルはNR''と結合しており、

R'およびR''はそれぞれ独立して水素またはC₁₋₆アルキルであるか、或いはR'およびR''が一緒にになって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することもでき、或いはR'およびR''が一緒にになって任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₆アルカンジイル基を形成することもでき、そして2個の基であるD'、D''およびE'のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子はC₁₋₆アルキルにより置換されていてもよく、

R'またはR''基を有する置換原子と隣接しておらず、さらにR'は水素であることもでき、Aは-C(R')(R'')-でありそしてBは-CH₂-または-CH₂-CH₂-であるか、或いはAおよびBが一緒にになって式

-CH=CH-(1)または-CH=N-(m)の2個の基を形成し、ここで該基の炭素原子はXと結合しており、

R'およびR''は互に独立して水素またはC₁₋₆アルキルであり、さらにR'はC₁₋₆アルキルオキシであることもでき、そして2個の基である-B-、-CH=CH-(1)および-CH=N-(m)のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子はC₁₋₆アルキルまたはアリールにより置換されていてもよく、そして2個の基-B-においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルカンジイルにより置換されていてもよく、

各R''は独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり、

R''は水素、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルチオであり、

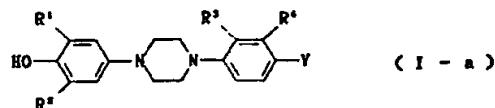
R'''は水素またはC₁₋₆アルキルチオであり、そして

アリールは、任意にハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルから独立して選択された1~3個の基で置換されていてもよいフェニルである】

を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な置換基またはその立体化学的異性体形を含有してなる、5-リボキシゲナーゼ抑制性組成物。

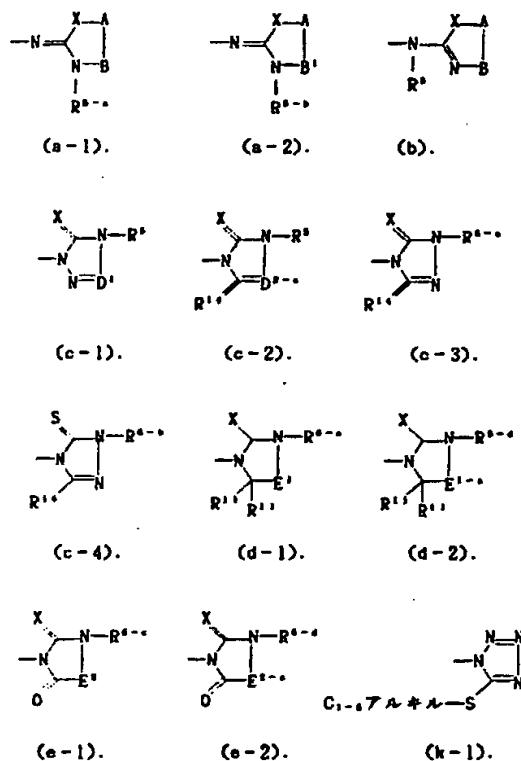
2. 活性成分を担体と密に混合することにより特徴づけられている、特許請求の範囲第1項に記載の薬学的組成物の製造方法。

3. 式



【式中、

YおよびR'～R'3は特許請求の範囲第1項で定義されている如くであり、そしてここでR'またはR'3の少なくとも1個はC1～アルキルまたはハロであり、および/またはR'またはR'3の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/またはYはモノーもしくはジ(C1～アルキル)アミノ、(C1～アルキル)カルボニルアミノ、C1～アルキル、C1～アルキルカルボニル、ハロ、モノーもしくはジ(C1～アルキル)アミノスルホニル、または式



の基であり、ここでX、R'、R'3、A、B、D'、E'、E'3、R'4およびアリールは式(I)のところで定義されている如くであり、そして

R'1～はモノー、ジーもしくはトリハロC1～アルキル；C1シクロアルキルまたは(C1シクロアルキル)C1～アルキルであり、両者は任意にC1～アルキルまたはC1シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

R'2～はC1～アルキル、C1～シクロアルキルまたは(C1～シクロアルキル)C1～アルキルもしくは(アリール)C1～アルキルであり、これら全てはC1～アルキルまたはC1～シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

B'は-C(H)-CH2-であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC1～アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子は任意

に1もしくは2個のC1～アルキル基で置換されていてもよいC1～アルカンジイル基により置換されていてもよく、

D'～は=CH-または=CH-C(=O)-であり、ここで水素原子はC1～アルキルにより置換されていてもよく、

R'3は水素またはC1～アルキルであり、R'4はC1～アルケニル、C1～アルキニル、アリール、C1～シクロアルキル、(C1～シクロアルキル)C1～アルキル、C1～アルキルオキシC1～アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロC1～アルキル；C1シクロアルキルまたは(C1シクロアルキル)C1～アルキルであり、両者はC1～アルキルまたはC1シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

R'5はC1～アルキル、(アリール)C1～アルキル、またはC1～アルキルまたはC1～シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されているC1～アルキル、

特開平2-3678 (4)

C_{1-6} シクロアルキル、 $(C_{1-6}$ シクロアルキル) - C_{1-6} アルキルおよび(アリール) C_{1-6} アルキルであり、

R^{1-6} はモノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-6} アルキル； C_1 シクロアルキルまたは $(C_1$ シクロアルキル) C_{1-6} であり、両者は任意に C_{1-6} アルキルまたは C_1 シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されてもよく、或いは R^{1-6} および R^1 は一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-6} アルカンジイル基を形成することもでき、

E^{1-6} は $-CH_2-CH_2-$ であり、ここで1もしくは2個の水素原子は C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよく、

R^{1-6} は水素、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} シクロアルキル、 $(C_{1-6}$ シクロアルキル) - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、または任意に C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} シクロアル

$(4$ -ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) - 1-ビペラジニル]フェニル] - 5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル) - 1-メチル-2-オキソエチル] - 2,4-ジヒドロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) - 1-ビペラジニル]フェニル] - 5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-ブロモフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] - 2,4-ジヒドロ-4-[4-

キル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、 $(C_{1-6}$ シクロアルキル) - C_{1-6} アルキルもしくは(アリール) C_{1-6} アルキルであり、そして E^{1-6} は $-NR^{1-6}-C(-O)-$ である】

を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な酸付加物、またはその立体化学的異性体形。

4,2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) - 1-ビペラジニル]フェニル] - 5-メチル-2-(1-メチルプロピル) - 3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル) - 1-メチル-2-オキソエチル] - 2,4-ジヒドロ-4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) - 1-ビペラジニル]フェニル] - 5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-ブロモフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] - 2,4-ジヒドロ-4-[4-

【式中、

R^1 および R^2 は式(I-a)のところで定義されている如くである】

のビペラジンを式



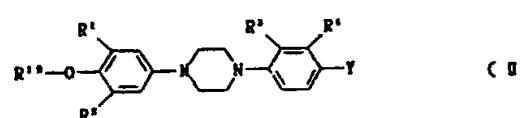
【式中、

R^1 、 R^2 および Y は式(I-a)のところで定義されている如くであり、そして W は脱離基である】

の置換されたベンゼンを用いて、高められた温度において溶媒中でそして塩基の存在下で搅拌することにより、N-アリール化し、そして希望により、式(I-a)の化合物を公知の官能基転換方法に従いそれぞれ他のものに変え、そして

さらに、留により、式(I-a)の化合物を酸を用いる処理により治療的に活性のある毒性の酸

5.a) 式

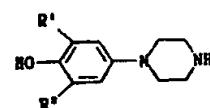


【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Y は式(I-a)のところで定義されている如くであり、そして R^{1-6} は C_{1-6} アルキルである】

のアルコキシ誘導体を酸性誘導体中でまたは強親核性物質を用いて脱アルキル化するか、或いは

b) 式



付加環形に変えるか、または速に酸塩をアルカリで遊離酸基に変え、および/または、その立体化学的異性体形を製造する。

ことにより特徴づけられている、特許請求の範囲第3項に記載の式(I-a)の化学化合物の製造方法。

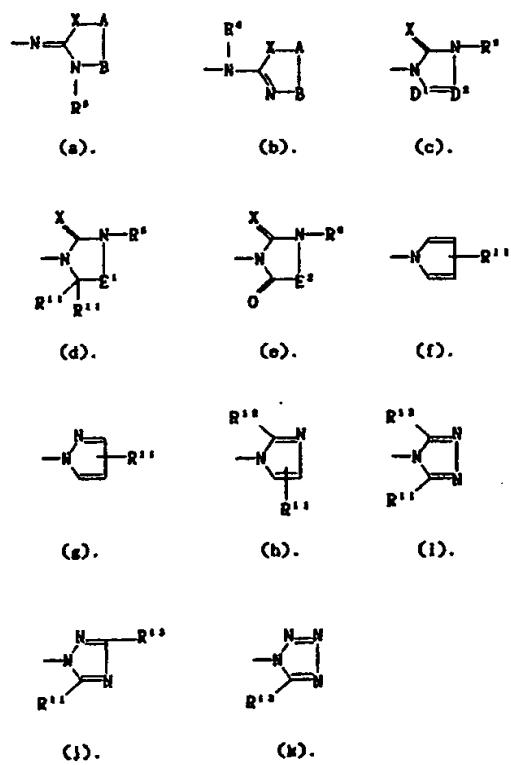
6. 5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の特許請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物を投与することにより、ロイコトリエン介在性疾患および障害に罹っている温血動物を治療する方法。

7. 薬物として使用するための、特許請求の範囲第1項に記載の式(I)の化学化合物。

3【発明の詳細な説明】

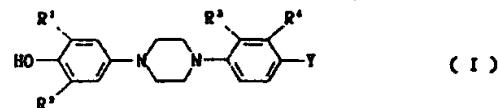
多くの4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)フェニル誘導体類が米国特許明細書4,267,179および4,619,931並びにヨーロッパ特許出願0,228,125から抗腫・カビ性および抗バクテリア性を有する化合物用の製造用の中間生成物として知られている。さらにN,N'-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ビペラジン化合物は

ルホニル、または式



米国 許明細書3,720,690からアレルギーおよび自己免疫疾患の治療で有用な化合物の製造用の中間生成物として知られている。

本発明は、式



[式中、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたはハロであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノス

の複素環式基であり、

Xは酸素または硫黄であり、

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆シクロアルキル、(C₂₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆シクロアルキル、(C₂₋₆シクロアルキル)C₁₋₆アルキル、および(アリール)C₁₋₆アルキルは任意にC₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆シクロアルキル部分の炭素原子上でオキソまたはヒドロキシで置換されてもよく、但し条件として、該炭素原子は該R⁵またはR⁶基を有する窒素原子と隣接しておらず、さらにR⁵は水素であることもでき、Aは-C(R⁷)(R⁸)-でありそしてBは-C₂H₄-または-C₂H₂-C₂H₄-であるか、あるいはAおよびBが一緒になって式

$-CH-CH-(1)$ または $-CH-N-(m)$ の2個の基を形成し、ここで該基の炭素原子はXと結合しており、

R' および R'' は互いに独立して水素または C_{1-} アルキルであり、さらに R' は C_{1-} アルキルオキシであることもでき、そして2個の基である $-B-$ 、 $-CH-CH-(1)$ および $-CH-N-(m)$ のそれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-} アルキルまたはアリールにより置換されていてもよく、そして2個の基 $-B-$ においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個の C_{1-} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-} アルカンジイルにより置換されていてもよく、

D' は $-N-$ または $-CH-$ であり、そして D'' は $-N-$ 、 $-CH-$ または

$-CH-C(-O)-$ であり、

E' は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-C(-O)-$ であり、

そして

アリールは、任意にハロ、 C_{1-} アルキル、 C_{1-} アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-} アルキルから独立して選択された1~3個の基で置換されていてもよいフェニルである】

を有する5-リボキシゲナーーゼ抑制性の4-(4-フェニル-1-ビペラジニル)フェニル誘導体類、その薬理学的に許容可能な取付架橋またはその立体化学的異性体形に関するものである。

R' が水素である式(b)、(c)、(d)および(e)の基はそれらの互変異性体形でも存在できる。上記の基(b)、(c)、(d)および(e)中に明白には示されていないが、そのような形も式(I)の範囲内に含まれるものとする。

上記の定義で使用されている C_{1-} アルキルは炭素数が1~6の直鎖もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、4種のブチル異性体類、ペンチルおよびヘキシル異性体類を示しており、 C_{1-}

E' は $-(R')_2(R''')$ または $-NR''-C(-O)-$ であり、ここで該基のカルボニルは NR'' と結合しており、

R' および R''' はそれぞれ独立して水素または C_{1-} アルキルであるか、或いは R' および R''' が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-} アルカンジイル基を形成することもでき、或いは R' および R''' が一緒になって任意に1もしくは2個の C_{1-} アルキル基で置換されていてもよい2個の C_{1-} アルカンジイル基を形成することもでき、そして2個の基である D' 、 D'' および E' のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-} アルキルにより置換されていてもよく、各 R'' は独立して、水素または C_{1-} アルキルであり、

R''' は水素、 C_{1-} アルキルまたは C_{1-} アルキルチオであり、

R'' は水素または C_{1-} アルキルチオであり、

アルケニルは1個の二重結合を含有している炭素数が3~6の直鎖および分枝鎖状の炭化水素基、例えば2-プロペニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ベンチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、3-メチル-2-ブチニルおよびヘキセニル異性体類を定義しており、 C_{1-} アルケニルは1個の三重結合を含有している炭素数が3~6の直鎖および分枝鎖状の炭化水素基、例えば2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ベンチニル、3-ベンチニルまたは4-ベンチニルおよびヘキセニル異性体類を定義しており、そして該 C_{1-} アルケニルまたは C_{1-} アルキニルが炭素原子上で置換されている時には該ヘテロ原子と結合している該 C_{1-} アルケニルまたは C_{1-} アルキニルは好適には饱和であり、 C_{1-} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを定義しており、 C_{1-} アルカンジイルおよび C_{1-} アルカンジイルはそれぞれ炭素数が3~5または4~6の2

他の飽和炭化水素基、例えば1,3-アロバンジイル、1,4-プロパンジイル、1,5-ベンツンジイルおよび1,6-ヘキサンジイルを定義しており、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはアイオドであり、上記で使用されているモノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₄アルキルは1、2もしくは3個の水素原子がハロ原子により置換されているC₁₋₄アルキル基を定義している。該基の例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどである。

種々の置換基の性質によっては、式(I)の化合物は対称性炭素原子を含有することもできる。断らない限り、化合物の化学的定義は全ての可能な立体化学的異性体形の混合物を示しており、該混合物は基本的分子構造の全てのジアステロマーおよびエナンチオマーを含有している。各キレート中心の絶対的配置は立体化学的記号RおよびSにより示すことができ、このRおよびS記号はピュア・アプリケーション・ケミストリイ (Pure

ノンジョン酸、(Z)-2-ブテンジョン酸、(E)-2-ブテンジョン酸、2-ヒドロキシブタンジョン酸、2,3-ジヒドロキシブタンジョン酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸および同様の酸類の如き有機酸類、を用いる処理によりそれらの治療的に活性な非活性の酸付加塩形に転化させることができる。逆に、塩形をアルカリを用いる処理により遊離塩基形に転化させることもできる。

上記で使用されている酸付加塩という語は式(I)の化合物を生成可能な錯錠化合物も含んでおり、そして該錯錠化合物も本発明の範囲内に含まれることを意味している。該錯錠化合物の例は、例えば水和物、アルコレートなどである。

式(I)の化合物の中の別な群には、Yが式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基で

Appl. Chem.)、1976、45、11-30中に記されている原則に対応している。ある種の化合物では、立体化学的配置は実験的に決められない。これらの場合には、実際の立体化学的配置をそれ以上照合することなく最初に単離されるものを「A」としてそして次のものを「B」として立体化学的異性体形を簡便に命名することが認められる。

式(I)の化合物の純粋異性体形は混合物から一般的な分離方法により分離できる。特定の立体異性体を希望する場合には、該化合物を立体選択的製造方法により合成することが好適である。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出发物質を使用する。

式(I)の化合物は塩基性を有しており、従ってそれらは適当な酸類、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの如き無機酸類、または例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソ-プロパン酸、エタンジオン酸、プロパンジオン酸、ブタ

ノンジョン酸、(Z)-2-ブテンジョン酸、(E)-2-ブテンジョン酸、2-ヒドロキシブタンジョン酸、2,3-ジヒドロキシブタンジョン酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸および同様の酸類の如き有機酸類、を用いる処理によりそれらの治療的に活性な非活性の酸付加塩形に転化させることができる。逆に、塩形をアルカリを用いる処理により遊離塩基形に転化させることもできる。

式(I)の化合物の中のより特別な群には、Yが式(a)の基であり、R'がC₁₋₄アルキルであり、そしてA-BがCH=CH、(CH₂)₂またはC(CH₃)₂-CH₂であり、Yが式(b)の基であり、R'がC₁₋₄アルキルであり、そしてA-BがCH₂-CH₂であり、ここでもしくは2個の水素原子はC₁₋₄アルキルにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子はC₁₋₄アルカンジイルにより置換されていてもよく、Yが式(c)の基であり、XがOであり、R'がC₁₋₄アルキル、(アリール)C₁₋₄アルキルである。

C_{1-3} シクロアルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-3} アルキルであり、該 C_{1-3} アルキル、(アリール) C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} シクロアルキルは任意に C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして D^1 ~ D^3 が CH_2N であり、ここで水素は C_{1-3} アルキルにより置換されていてもよく、

Y が式(d)の基であり、 X がOであり、 R^4 が C_{1-3} アルキルまたは(アリール) $C_{1-3}C_{1-3}$ アルキルであり、これら両者は任意に C_{1-3} アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして

Y が式(e)の基であり、そして R^4 が C_{1-3} アルキルまたは(アリール) $C_{1-3}C_{1-3}$ アルキルであり、これら両者は任意に C_{1-3} アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい式(I)の化合物が包含される。

最も興味のある化合物は、

2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒド

4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、および2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

である。

本発明の他の特徴は、多數の式(I)の化合物が新規でありそしてそれらが本発明に従う方法で5-リボキシゲナーゼ抑制剤として使用されるために特に開発されたという事実である。

以下の記載および特許請求の範囲中で式(I-e)と示されている式(I)の新規な化合物は、 Y および R^1 ~ R^3 は上記で定義されている如くであり、そしてここで

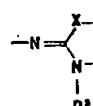
R^4 または R^5 の少なくとも1個は C_{1-3} アルキルまたはハロであり、および/または

ロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、

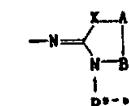
2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-

R^4 または R^5 の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/または

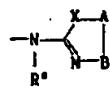
Y はモノ-もしくはジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、(C_{1-3} アルキル)カルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルカルボニル、ハロ、モノ-もしくはジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、または式



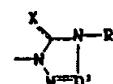
(a-1).



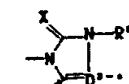
(a-2).



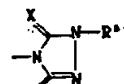
(b).



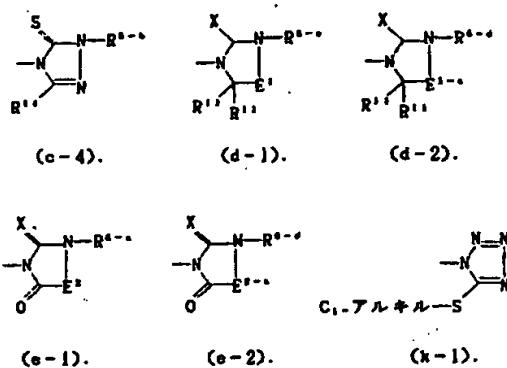
(c-1).



(c-2).



(c-3).



の基であり、ここで X、R⁴、R¹、A、B、D¹、E¹、E²、R¹¹およびアリールは式(I)のところで定義されている如くであり、そして

R⁴⁻⁻はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキルまたは(C₁₋₃シクロアルキル)C₁₋₃アルキルであり、後者の二つは任意にC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

C₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキルまたは(C₁₋₃シクロアルキル)C₁₋₃アルキルであり、最後の二つはC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、R⁴⁻⁻はC₁₋₃アルキル、(アリール)C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されているC₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキル、(C₁₋₃シクロアルキル)-C₁₋₃アルキルおよび(アリール)C₁₋₃アルキルであり、

R⁴⁻⁻はモノー、ジーもしくはトリハロC₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキルまたは(C₁₋₃シクロアルキル)C₁₋₃アルキルであり、後者の二つは任意にC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、或いはC¹⁻³およびR¹は一緒にになって任意に1もしくは2個のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい2個のC₁₋₃アルカンジイル基を形成することができ、

E¹⁻⁻は-C₁₋₃CH₂-CH₂-であり、ここで1もし

R¹⁻⁻はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキルまたは(C₁₋₃シクロアルキル)C₁₋₃アルキルもしくは(アリール)C₁₋₃アルキルであり、これら全てはC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

B¹は-C₁₋₃CH₂-CH₂-であり、ここで1もしくは2個の水素原子はC₁₋₃アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいC₁₋₃アルカンジイル基により置換されていてもよく、D¹⁻⁻は-C₁₋₃CH-または-C₁₋₃CH-C(-O)-であり、ここで水素原子はC₁₋₃アルキルにより置換されていてもよく、

R¹¹は水素またはC₁₋₃アルキルであり、

R¹⁻⁻はC₁₋₃アルケニル、C₁₋₃アルキニル、アリール、C₁₋₃シクロアルキル、(C₁₋₃シクロアルキル)C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルオキシC₁₋₃アルキル、または任意にC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよ

くは2個の水素原子はC₁₋₃アルキルにより置換されていてもよく、

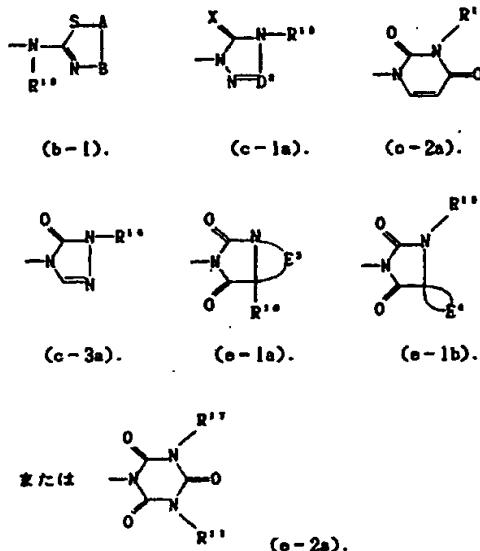
R¹は水素、C₁₋₃アルケニル、C₁₋₃アルキニル、アリール、C₁₋₃シクロアルキル、(C₁₋₃シクロアルキル)-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルオキシC₁₋₃アルキル、または任意にC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよC₁₋₃アルキル、C₁₋₃シクロアルキル、(C₁₋₃シクロアルキル)-C₁₋₃アルキルもしくは(アリール)C₁₋₃アルキルであり、そしてE¹⁻⁻は-NR¹¹-C(-O)-である式(I)の化合物である。

特別な新規化合物は、

R¹またはR¹の少なくとも1個がC₁₋₃アルキルまたはハロであるか、或いは

R¹またはR¹の少なくとも1個がハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであるか、或いは

Yが式



の基であり、ここでA、B、D¹⁰、R¹⁰およびR¹¹は上記で定義されている如くであり、そしてR¹⁰はC₁₋₆アルキルであり、R¹¹はモノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、または任意にオキ

-2-オキソエチル] -2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル] -5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび
2-[2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] -2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル] -5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

である。

多くの式(I)の化合物類の製造方法が米国特許明細書4,287,179および4,619,931並びにヨーロッパ特許出願0,228,125中に記されている。

上記で定義されている式(I-a)の新規化合物は一般的にそのようなどちらかの工程に従い製造することができ、或いはある場合にはそれらの最適方法に従い製造することができる。多くのそ

ソで置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキルであり、

E¹⁰がC₁₋₆アルカンジイルであり、

E¹⁰がC₁₋₆アルカンジイルであり、

R¹⁰がC₁₋₆アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換された(アリール)C₁₋₆アルキルである

上記で定義されている新規化合物である。

より特別な新規化合物は、

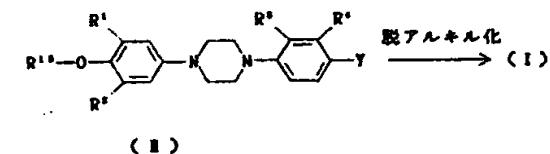
R¹⁰またはR¹¹の少なくとも1個がメチルであるか、或いはYが式(c-3a)、(e-1a)または(e-2a)の基である

上記で定義されている特別な新規化合物である。

最も興味のある新規化合物は、

2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル] -5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、
2-[2-(4-ブロモフェニル)-1-メチル

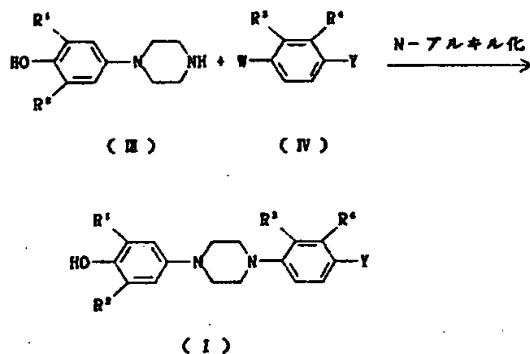
のような工程を以下でさらに詳細に記そう。式(I)の化合物は一般的に式(II)のテルキルオキシ誘導体類から、例えば酸性媒体中で例えばトリフルオロ酢酸の如き強い非-酸化性の酸類、三臭化ホウ素、または例えば臭化水素類、ヨウ化水素類の如き強ハロゲン化水素類の如き試薬を任意に臭化水素類の水酢酸中飽和溶液と混合して使用して、或いは例えばアルコレートまたはチオレートの如き強い親核性物質、例えばリチウムイソブロピルチオレートを用いて、適当に脱アルキル化することにより得られる。



(II)において、R¹⁰はアルキル、特にC₁₋₆アルキル基、そして適切にはメチル基、を表す。臭化水素類を使用する場合には、該脱アルキル化反応を例えば亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素

塩の如き臭素補強剤の存在下で実施することが利である。

式(I)の化合物は、式(II)のビペラジンをWが遊離基、特にハロ、そして好適にはフルオロまたはクロロ、である式(IV)の置換されたベンゼンを用いてN-アリール化することによっても製造できる。



該N-アリール化反応は公知の工程に従い、例えば反応物を好適には幾分高められた温度において適当な溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N.

適当な溶媒中で水素雰囲気下で例えば木炭上のパラジウムの如き適当な熱源の存在下で選擇しそして希土により加熱することにより、置換することができる。

Yがアミノである式(I)の化合物類を式(I)により包括される他の化合物類に転化させることもでき、例えばYが(C₁-₆アルキル)カルボニルアミノである化合物類はそれらを適当な酸媒、例えばベンゼン、メチルベンゼンなどの如き芳香族炭化水素、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの如き双極性の非プロトン性溶媒、または該溶媒類の混合物中で、例えばN,N-ジエチルエタンアミン、ピリジンなどの如き適当な塩基の存在下で、カルボン酸ハロゲニドまたは無水物を用いて選択的にN-アシル化反応させることにより得られる。

上記の製法における多數の中間生成物類および
出発物質類は該化合物類または同様な化合物類の
公知の製造方法に従い製造できる公知の化合物類
であり、そしてある種の中間生成物類は新規であ

N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドの如き双極性の非プロトン性溶媒、例えば1-ブタノールの如きアルコール、例えばテトラヒドロフランの如きエーテルなど、の中で搅拌することにより、実施できる。特に、反応を例えばアルカリ金属水素化物または炭酸塩の如き通常の塩基中で実施することもできる。

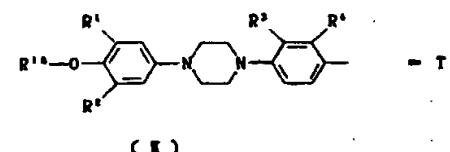
式(1)の化合物は公知の官能基転換工程に従い互いに転化させることができる。幾つかの例を以下に引用する。

出发ニトロ-化合物を水素-含有媒体中で適当量の適当な触媒、例えば木炭上の白金、木炭上のパラジウム、チオーニッケルなど、の存在下で搅拌しそして希望により加熱することにより、ニトロ置換基を有する式(1)の化合物類を対応するアミン類に転化させることができる。適当な触媒類は、例えばメタノール、エタノールなどの如きアルコール類である。

アリール基上で置換されているハロ原子を公知の水素化分解工程に使い、すなわち出発化合物を

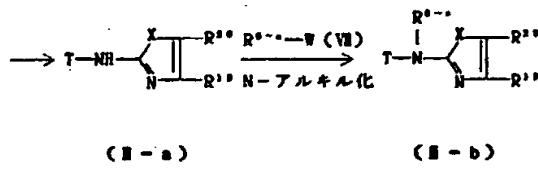
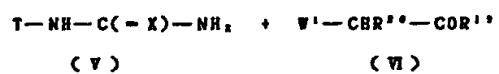
る。多くのそのような製造方法は以下にさらに詳細に記されている。

下記の製法における中間生成物の一部の構造表示を簡素化するために、4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アルキルオキシフェニル基(R' 、 R'' および R''' は式(I)のところで定義されている如くである)を以下では記号Tにより表示する。

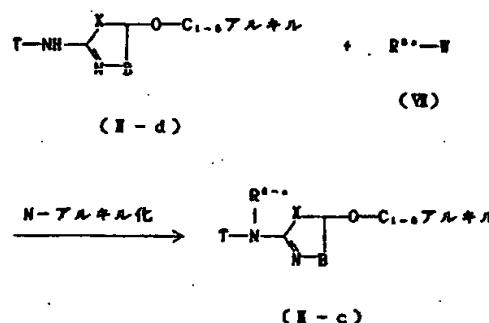


例えば、Yが式(b)の複素環でありそして
 $-A-B-$ が式 $-C(R^{10})-C(R^{10})-$ の基であ
り、該 R^{10} および R^{10} が独立して水素、C₁₋₁₀ア
ルキルまたはアリールである式(I)の中間生成
物類すなわち式(I-a)により示されている中
間生成物類は、式(V)のチオ尿素(X-S)また
は尿素(X=O)を酸性緩衝液例えば酢酸などの

如きカルボン酸中で、該カルボン酸のアルカリ金属塩の存在下で、高溫において式 (VII) の適当な α -ハローケトンと結合させることにより製造できる。式 (VII)において、 W' はハロ、好適にはクロロまたはブロモ、を表わす。式 (II-a) の中間生成物を、試薬 $R^{111}-W$ (ここで R^{111} は R^1 と同じであるが水素以外であり、そして W は反応性遮離基である) を用いてアルキル化することができる。

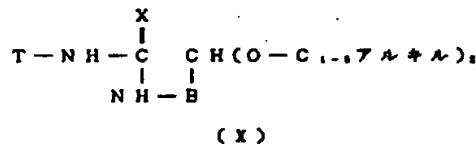
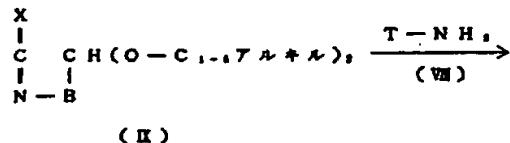


Y が式 (b) の複素環であり、ここで $-A-$ が基 $-CH(O-C_{111}\text{-アルキル})-$ であり、そして R^1 が水素以外である式 (II) の中間生成物類すなわち



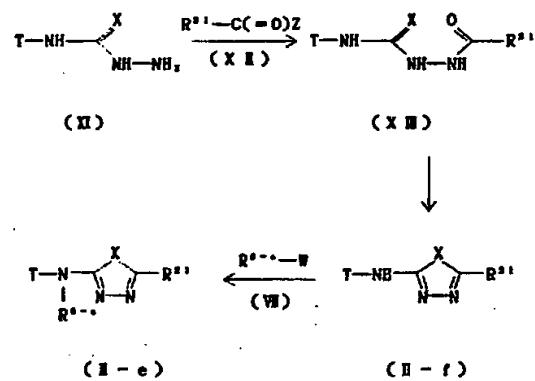
$A-B$ が基 $C(R^{111})-N$ であり、該 R^{111} が水素または $C_{111}\text{-アルキル}$ である式 (II) の中間生成物類すなわち式 (II-d) により表わされる中間生成物類、は式 (X-I) のヒドラジンカルボチアミド ($X=S$) またはヒドラジンカルボキサミド ($X=O$) を反応 - 不活性溶媒中で高溫において適当なアシル化試薬、例えば式 (X-II) のアシルハライド ($Z=\text{ハロ}$) または無水物 ($Z=RCO$) 、と反応させ、そして次にこのようにして得られた中間生成物 (X-III) を任意に反応 - 不活性溶媒中で適当な隣、例えばメタンスルホン酸の如

き式 (II-c) により表わされる中間生成物類、は式 (VIII) のアミンを式 (II) のイソチオシアネット ($X=S$) またはイソシアネット ($X=O$) と反応させ、



そして次にアセタール (X) を酸性媒体、例えば強酸の如きカルボン酸、中で環化して中間生成物 (II-d) を与え、それを上記の (II-b) の製造用と同じ工程に従い適当なアルキル化試薬 $R^{111}-W$ (VIII) を用いてアルキル化することができる。

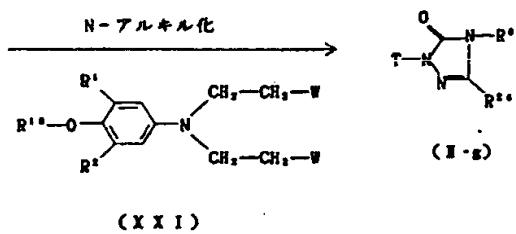
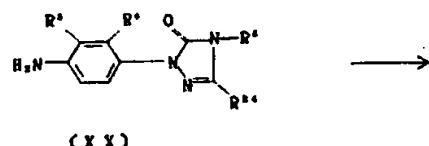
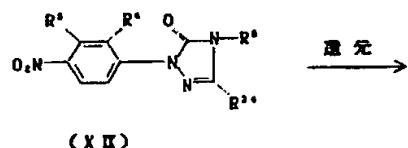
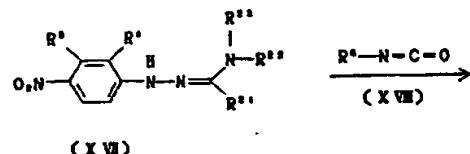
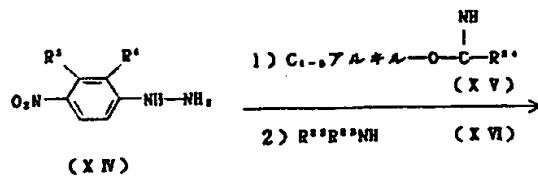
きスルホン酸、と反応させることにより製造できる。



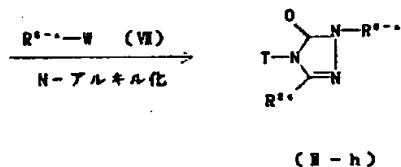
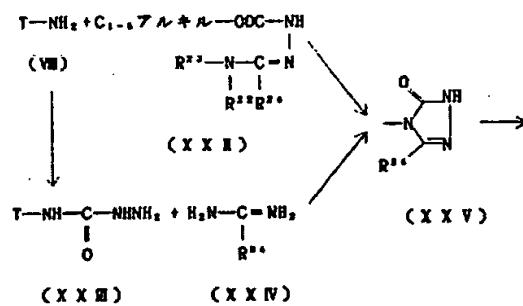
式 (II-f) の中間生成物を上記の (II-b) の製造用と同じ工程に従いアルキル化試薬 $R^{111}-W$ (VIII) を用いてさらにアルキル化することができる。

Y が式 (c) の複素環でありそして D^1-D^3 が $N-CR^{111}$ であり、ここで R^{111} が水素または $C_{111}\text{-アルキル}$ である式 (II) の中間生成物すなわち

式 (II-g) により表わされる中間生成物は、下記の如くして得られる。適当な 4-ニトロフェニル-ヒドラジン (XIV) を式 (XV) のイミノエーテルと反応させ、次に第二級アミン $R^{21}R^{22}NH$ (XVI) (ここで R^{21} および R^{22} は C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^{21} および R^{22} はビロリジニル、ビペリジニルまたはモルホリニル環を完成させるものである) と置換反応させる。このようにして得られたヒドラジン誘導体 (XVII) を次にイソシアネート (XVIII) と環化させて 4-ニトロフェニルトリアゾロン (XII) を生成し、それを次に還元して 4-アミノフェニルトリアゾン (XIX) にする。後者を次に式 (XXI) の 4-メトキシアニリンと組合させて、希望する式 (II-g) の中間生成物を生成する。



Yが式 (c) の複素環でありそして $D^1 = D^2$ が $CR^{24} = N$ であり、 R^{24} が水素または C_{1-6} アルキルである式 (II) の中間生成物、すなわち式 (II-h) により表わされる中間生成物は、アミン (VII) を好適には例えばテトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシドの如き高沸点の非プロトン性溶媒中でアミノメチレンヒドラジンカルボキシレート誘導体 (XXII) と環化させ、そしてこのようにして得られた中間生成物 (XXV) を (II-h) の製造用と同じ工程に従いアルキル化試薬 $R^{21}R^{22}W$ (VII) を用いて N-アルキル化することによっても得られる。



一方、アミン (VII) を例えばフェニルカルボノクロリデートの如きカルボノクロリデートで処理し、次にヒドラジンと置換反応させるとヒドラジンカルボキサミド (XXIII) が生成し、それをアミン (XXIV) または対応するその塩形で処理することにより容易に環化させて式 (XXV)

の中間生成物にすることもできる。

式(1)の化合物の純粋な立体化学的異性体形は、公知の工程の選択により得られる。ジアステレオ異性体類は物理的分離方法、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、カラムクロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィー、により分離でき、そしてエナンチオマー類は公知の分離方法に従い、例えば光学的に活性な酸類を用いて得られるジアステレオマー類の選択的結晶化により、製造できる。純粋な立体化学的異性体形は、適当な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形から立体特異性反応により製造することもできる。

式(1)の化合物は試験管内および生体内の両者で5-リポキシゲナーゼ酵素の有効な選択的抑制剤である。5-リポキシゲナーゼ酵素の抑制はアラキドン酸からロイコトリエンへ通じる代謝経路を効果的に遮蔽し、ここで後者の物質はある範囲の有効な生理学的效果を有していることが知られており従って種々のアレルギー反応、アナフィ

上記のロイコトリエン類は全て共通の中間生成物である5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)から誘導され、後者はアラキドン酸から5-リポキシゲナーゼの活性により製造される。他のリポキシゲナーゼ類、例えば12-および15-リポキシゲナーゼ、はアラキドン酸を反対のまたは相乗的な生物学的活性を有する他のモノ-およびジヒドロキシ誘導体類に変換させる。さらに、乾癬並びに過敏性皮膚炎にかかっている患者の病変皮膚からは5-リポキシゲナーゼおよび12-リポキシゲナーゼ酵素活性を有する生成物の放出が増加することも報告されている(プロスタグランдинズ(Prostaglandins)、29、611-619、1985; (J. Invest. Dermatol.)、83、70-73、1983; ランセット(Lancet)、1、222-223、1984)。

従って、アラキドン酸のリポキシゲナーゼ-介在性代謝経路の抑制、特に5-リポキシゲナーゼ酵素の抑制、はロイコトリエン類の上記の効果

ラキシ-反応および炎症反応に含まれていると推測されている(サイエンス(Science)、220、568-575、1983)。

ロイコトリエン類C₁、D₁およびE₁(LTC₁、LTD₁およびLTE₁)は円滑筋の収縮を強く誘発させ、そして特に強い気管支狭窄を示す。さらに、該ロイコトリエン類は血管透過性を増加させ、その結果血管内膜および蛋白質の組織中への漏れ並びに浮腫の生成をもたらす。白血球に対する有効な化学運動性および化学活性剤であるロイコトリエンB₂が、直接および直急性の過敏作反応並びに炎症工程における重要な介在物であるとして提示されている(ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(The New England Journal of Medicine)、303、822-825、1980、「ロイコトリエン類: 化学および生物学(The Leukotrienes: Chemistry and Biology)」、L.W.チャクリン(Chakrin)、D.M.ベイリー(Bailey)編、アカデミック・プレス、オルланд、1983-214、1984)。

を抑制するための価値ある治療薬であると考えられる。関節疾患および/または障害は例えば、喘息、アレルギー、過敏症、乾癬および炎症反応、例えば関節炎および皮膚炎、である。本発明の重要な点は、本発明で使用される式(1)の化合物が5-リポキシゲナーゼ酵素に対する有効でしかも選択性的抑制剤であるという事実である。報告されている他の抑制剤のほとんどは選択性に欠けており、そのため他のリポキシゲナーゼおよび/またはアラキドン酸からプロスタグランдинへの代謝に介在する酵素であるシクロオキシゲナーゼも抑制してしまう。式(1)の化合物は実質的にダイズの15-リポキシゲナーゼ、ヒト血小板の12-リポキシゲナーゼ、ヒト血小板のシクロオキシゲナーゼまたはスロンボキサンA₂シンセターゼは抑制しない。さらに、式(1)の化合物は一般的に中程度の非-特異性抗-酸化剤性しか示さない。

本発明の他の重要な特徴は、式(1)の化合物が「ハツカネズミの耳におけるデキストラン-誘

発性浮腫の抑制」試験（実施例23）で示されている如く経口的に活性であることである。

本発明はまた、5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の式（1）の化合物またはその薬学的に許容可能な賦形加塩を投与することによるロイコトリエン-1介在性疾患および/または障害に罹っている昆蟲動物の治療方法にも関するものである。当該技術の専門家は、以下に表示されている結果から5-リボキシゲナーゼ抑制有効量を容易に決めることができるであろう。一般的には、患者に対して1日当たりに適用される適切投与量は約0.1mg/kg～約50mg/kgの体重、肝選には約1mg/kg～約10mg/kgの体重、であるとされている。

当該化合物類はそれらの5-リボキシゲナーゼ活性を考慮にいれて投与目的用の種々の薬学的形態に調合することができる。本発明の薬学的組成物を製造するためには活性成分としての有効量の特定化合物またはその賦形加塩を薬学的に許容可能な組体と密に混合して一緒にし、ここで該組

でき、その場合には適当な液体組体、懸濁剤などを使用できる。皮膚投与用に適している組成物では組体は任意に透通強化剤および/または適当な湿润剤を含有しており、それは任意に皮膚に対して認められる悪影響を与えない性質の少量の適当な賦形物と一緒ににされていてもよい。該賦形物は皮膚への投与を促進させることができおよび/または希望する組成物の製造を補助することができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば経皮性パッテ状で、潤下物として、軟膏状で、投与できる。（1）の賦形加塩は、それらの対応する塗基形のものと比べて大きな水溶性を有するため、水性組成物の調合においては明らかに適している。投与の簡単さおよび投与形の均一性のためには、上記の薬学的組成物を投与単位系に調合することが特に有利である。明細書および特許請求の範囲中で使用されている投与単位形とは一体投与形として適している物理的に分離している単位を称しており、単位は必要な薬学的組体と一緒にになって固する治療効果を生ずるように計算された予

体は投与に適ましい調合形に応じて種々の形態をとることができる。これらの薬学的組成物は適まさしくは、経口的、局所的、皮膚投与または非経口的注射による投与に適している一体投与形である。例えば、組成物を経口的投与形に製造する際には、一般的な薬学的組体、例えば懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶液の如き経口的液体調剤の場合には水、グリコール類、油類、アルコール類など、または粉末、丸薬、カプセルおよび錠剤の場合には例えば炭粉、砂糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの如き固体組体、を使用できる。投与の容易さからすると錠剤およびカプセルが最も有利な経口的投与単位形であり、この場合にはもちろん固体の薬学的組体が使用される。非経口的組成物用の組体の少なくとも大部分は普通投薬本から構成されているが、例えば溶解度を補助するような他の成分類を含むこともできる。組体が食塩水、グルコース溶液、または食塩水とグルコース溶液の混合物であるような注射溶液を製造することができる。注射用懸濁液も製造することができる。

め決められた量の活性成分を含有している。そのような投与単位形の例は、錠剤（切れ目入りの錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル、丸薬、粉末小包、ウェファー、注射溶液または懸濁液、茶匙分、大匙分など、並びにそれらの分離されている複合物である。

下記の実施例は本発明の範囲を説明するものであり、全ての面で本発明の範囲を限定するためのものではない。断らない限り、全ての部数は重量部である。

A. 中間生成物の製造

実施例1

a) 20部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-ビペラジンの325部のジクロロメタン中搅拌溶解に、アンモニアを飽和させてある40部のメタノールを加えた。反応混合物を室温において5日間搅拌した。沈殿した生成物を離別し、ジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥して、20.5部(98.1%)のN-[4-(4-(4-メトキシフェニル)-

1-ビペラジニル] フェニル] チオ尿素、融点 265.2°C (中間生成物1) を生成した。

b) 5部のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル] チオ尿素、3部の2-クロロ-1-フェニルエタノン、1.7部の酢酸ナトリウムおよび100部の酢酸の混合物を80°Cにおいて4時間搅拌した。冷却後に、反応混合物を蒸発させそして残渣を130部のジクロロメタン中で搅拌した。金体を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を識別し、水およびジクロロメタンで洗浄し、そして1,4-ジオキサンから結晶化させた。生成物を識別しおよび乾燥して、4.5部 (69.6%) のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、融点 269.7°C (中間生成物2) を生成した。

c) 4.6部のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、2部のプロモ

ンおよび100部の1,4-ジオキサンの混合物を1時間にわたり搅拌しそして還流させた。反応混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物 (98:2容量) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させて、3.1部 (38%) のN-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-(4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル) チオ尿素 (中間生成物4) を生成した。

b) 17.6部のN-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-(4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル) チオ尿素および120部の酢酸の混合物を室温において1時間搅拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残渣を133部のジクロロメタン中に溶解させた。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を識別し、水およびジクロロメタン

エタン、1部の水酸化ナトリウムおよび94部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を室温において16時間搅拌した。別部分の2部のプロモエタンおよび1部の水酸化ナトリウムを加え、そして搅拌を50°Cにおいて4時間続けた。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を識別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、4.0部 (81.7%) のN-エチル-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル]-4-フェニル-2-チアゾラミン、融点 223.6°C (中間生成物3) を生成した。

実施例2

a) 5.7部の4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] ベンゼンアミン、3部の2-イソチオシアナト-1,1-メトキシエタ

ンおよび100部の1,4-ジオキサンの混合物を1時間にわたり搅拌しそして還流させた。反応混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物 (98:2容量) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させて、4.5部 (52.0%) の4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル]-2-チアゾラミン、融点 177.5°C (中間生成物5) を生成した。

c) 15部の4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル] フェニル]-2-チアゾラミン、5.8部のプロモエタン、3部の水酸化ナトリウムペレットおよび207部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を室温において16時間搅拌した。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を識別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタン、酢酸エチル、ヘキサンおよびメタノールの混合物 (48:30:20:1容量) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。第二留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンか

ら結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、7.3部(44.4%)のN-エチル-4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-2-チアゾラミン半水塩、融点131.5℃(中間生成物B)を生成した。

実施例3

a) 10部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン、3部の2-アミノ-2-メチル-1-ブロバノールおよび260部のジクロロメタンの混合物を室温において一夜搅拌した。沈殿した生成物を識別し、ジクロロメタンおよび2-ブロバノンで洗浄し、そして乾燥して、11.7部(91.9%)のN-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N'-(4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル)-チオ尿素、融点221.8℃(中間生成物7)を生成した。

b) 74部のN-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N'-(4-[4-(4-メト

フェニル]-4,4-ジメチル-2-チアゾールアミン、5部の水素化ナトリウム50%分散液および376部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を70℃において2時間搅拌した。室温に冷却した後に、14.1部のアイオドメタンをゆっくりと反応混合物に加えた。全体を室温において1時間搅拌した。反応混合物を水で希釈した。沈殿した生成物を識別し、水および2-ブロバノールで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてジクロロメタンおよびメタノールの混合物(96:4容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。第一留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離液としてジクロロメタンおよびメタノールの混合物(96:4容量)を使用するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。純精留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ベンタノンから結晶化させて、4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]-N-(3,4,4-トリメチル-2-

キシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-チオ尿素および360部の銀酸の混合物を70℃において4時間搅拌した。反応混合物を蒸発させ、そして残渣を260部のジクロロメタン中に溶解させた。全体を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を識別し、水およびジクロロメタンで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてアンモニアを飽和させてあるジクロロメタンおよびメタノールの混合物(90:1容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ベンタノンから結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、44.1部(62.4%)の4,5-ジヒドロ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-4,4-ジメチル-2-チアゾールアミン、融点232.0℃(中間生成物8)を生成した。

c) 37部の4,5-ジヒドロ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]

チアゾリジニリデン)-ベンゼンアミン(中間生成物9)を生成した。

第二留分を集めそして2-ブロバノール中で沸騰させた。冷却後に、生成物を識別しそして乾燥して、19.5部(51.0%)の4,5-ジヒドロ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-N-(3,4,4-トリメチル-2-チアゾールアミン、融点166.6℃(中間生成物10)を生成した。

実施例4

47.8部の1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン、100部のヒドラジン水和物および400部の1,4-ジオキサンの混合物を1時間にわたり搅拌しそして還流させた。反応混合物を冷却し、そして氷中に漬けだ。沈殿した生成部を識別し、水およびメタノールで洗浄し、そして乾燥して、46部(89%)のN-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]ヒドラジンカルボチアミド(中間生成物11)を生

成した。

b) 3.6部のN-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニルヒドラジンカルボアミド、1部の無水酢酸および150部のトリクロロメタンの混合物を還流温度において1時間搅拌した。冷却後に、沈殿した生成物を離別しそして乾燥して、3.6部(90.1%)の酢酸、2-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]チオキソメチルヒドラジド、融点229.8℃(中間生成物12)を生成した。

c) 2.8部の酢酸、2-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]チオキソメチルヒドラジドおよび7.4部のメタンスルホン酸の混合物を室温において2時間搅拌した。反応混合物を水酸化アンモニウムの稀水中混合物の中に搅拌しながら注いだ。沈殿した生成物を離別し、水で洗浄し、そしてN,N-ジメチルホルムアミドから結晶化させた。生成物を離別しそして乾燥して、2.1部(84.7%)のN-

イリデン)-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニルベンゼンアミン、融点175.4℃(中間生成物14)を生成した。第二留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を離別しそして乾燥して、6.5部(56.7%)のN-エチル-N-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、融点188.8℃(中間生成物15)を生成した。

実験例5

17.2部のフェニル[4-[4-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]カルバメート、225部のN,N-ジメチルホルムアミドおよび9.1部のN,N-ジエチルエタニンの搅拌されている混合物に9.6部のクロロトリメチルシランを加えた。全體を室温において2時間そして80℃においてさらに2時間搅拌した。冷却後に、10.1部の

4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、融点276.7℃(中間生成物13)を生成した。

d) 10.6部のN-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン、0.5部のプロモエタン、4部の水酸化ナトリウムペレットおよび1.88部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を40-50℃において4時間搅拌した。水の添加後に、結晶化した生成物を離別し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタン、メタノール、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物(48:2:30:20容積)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。第一留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶化させた。生成物を離別しそして乾燥して、2.9部(25.3%)のN-(3-エチル-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-

2-プロモエタナミン臭化水素酸塩を加え、そして搅拌を1時間続けた。生成した溶液を、9.2部の水酸化ナトリウム50%分散液および4.5部のN,N-ジメチルホルムアミドの搅拌合物に加えた。室温において2時間搅拌した後に、6.15部の1-プロモプロパンを滴々添加した。完了後に、搅拌を室温において一夜続けた。反応混合物を水中に注いだ。沈殿した生成物を離別しそして2-プロパンオールから結晶化させて、5.8部(33.1%)の1-[4-(4-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル)フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノン(中間生成物16)を生成した。

実験例6

50部のフェニル[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]カルバメート、22.7部の2-ビペリジンカルボキシレート、4部のN,N-ジメチル-4-ビペリジンアミンおよび300部の1,4-ジオキサンの混合物を還流温度において5時間搅拌した。水を

飽和させた後に、反応混合物を30分間加熱した。冷却後に、沈殿した生成物を離別し、2-ブロバノールで洗浄し、そしてシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(99:1容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粹留分を集めそして溶液を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶化させた。生成物を離別しそして乾燥して、24.8部(47.5%)の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン、融点223.4°C(中間生成物17)を生成した。

実施例7

a) 15部の1-(4-ニトロフェニル)ヒドrazinおよび160部の無水エタノールの搅拌されそして冷却(水浴)されている混合物に、13.5部のエチルエタンイミダート酸酸塩を加えた。冷却しながら3時間搅拌した後に、反応混合物を

たり搅拌しそして還流させた。金体を蒸発させ、そして90部のジメチルベンゼンを残渣に加えた。還流下における搅拌を3時間続けた。反応混合物を冷却しそして珪藻土上で滤過した。溶液に石油エーテルを飽和させた。沈殿した生成物を離別しそして2-ブロバノールから結晶化させて、8.5部(65%)の2,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-ブロビル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点125.4°C(中間生成物20)を生成した。

d) 57部の2,4-ジヒドロ-5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-4-ブロビル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび400部のメタノールの混合物を常圧および室温において5部の本炭上の20%パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を離別しそして溶液を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ベンタノンおよび2,2'-オキシビスブロバンの混合物から結晶化させた。生成物を離別しそして乾燥して、46部(91%)の2-

水中に注いだ。沈殿した生成物を離別し、水で洗浄しそして乾燥して、19部の(85%)の1-(1-エトキシエチリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドrazin、融点101.8°C(中間生成物18)を生成した。

b) 10部の1-(1-エトキシエチリデン)-2-(4-ニトロフェニル)ヒドrazin、13部のモルホリンおよび135部のメチルベンゼンの混合物を72時間にわたり搅拌しそして還流させた。反応混合物を冷却した。沈殿した生成物を離別し、メチルベンゼンで洗浄し、そして乾燥して、8部(67%)の1-[1-(4-モルホリニル)エチリデン]-2-(4-ニトロフェニル)ヒドrazin、融点175.9°C(中間生成物19)を生成した。

c) 13部の1-[1-(4-モルホリニル)エチリデン]-2-(4-ニトロフェニル)ヒドrazin、8.5部の1-イソシアナトブロバン、1部のN,N-ジメチル-4-ピリジンアミンおよび39部のジクロロメタンの混合物を2時間にわ

(4-アミノフェニル)-2,4-ジヒドロ-5-メチル-4-ブロビル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点138.8°C(中間生成物21)を生成した。

e) 25部のN,N-ビス(2-クロロエチル)-4-メトキシベンゼンアミン、23.2部の2-(4-アミノフェニル)-2,4-ジヒドロ-5-メチル-4-ブロビル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2部のヨウ化カリウムおよび200部のシクロヘキサンの混合物を水一分離器を使用して5時間にわたり搅拌しそして還流させた。反応混合物を冷却しそして炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を離別し次にトリクロロメタン中に溶解させた。溶液をシリカゲル上で滤過し、そして溶液を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶化させて、18部(44%)の2,4-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-4-ブロビル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点202.2

（中間生成 22）を生成した。

寒流例 8

（a）水／水浴中での冷却により温度を一定（20℃）に保ちながら、42.8部の水素化ナトリウム50%分散液の200部のジメチルスルホキシド中攪拌溶液に50部の2.4（1H, 3H）-ピリミジンジオンの800部のジメチルスルホキシド中溶液をゆっくりと滴々添加した。82.8部の1-フルオロー-4-ニトロベンゼンを加え、そして全体を50℃において一夜攪拌した。冷却後に、反応混合物を2500部の水中に注いだ。金体をジクロロメタンで洗浄した。水相をpH5-6にした。生成物を離別しそして2-プロパンノン中で攪拌した。生成物を離別しそして真空中で60℃において乾燥して、80部（57.6%）の1-（4-ニトロフェニル）-2.4（1H, 3H）-ピリミジンジオン、融点>300℃（中間生成物23）を生成した。

b) 3部の 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2,4 - (1H, 3H) - ピリミジングオン、1.4部の水

真空中で 60 °において乾燥して、16.5 部の 1-(4-アミノフェニル)-3-エチル-2,4(1H,3H)-ビリミジンジオンの第一留分(中間生成物 25)を生成した。別にしておいた濾液(上記参照)を蒸発させた。残液をメタノール中で洗浄した。生成物を滤別しそして真空中で 60 °において乾燥して、5.7 部の中間生成物 20 の第二留分を生成した。全収量: 22.2 部(88.3%)の中間生成物 25。融点 190.8 °。

d) 17.47部のN,N-ビス(2-クロロエチル)-4-メトキシベンゼンアミン、16.3部の1-(4-アミノフェニル)-3-エチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、11.83部の炭酸水素ナトリウムおよび240部の1-ブタノールの混合物を還流温度において24時間搅拌した。冷却後に、150部の水を加えた。生成物を離別しそしてメチルベンゼンから結晶化させた。生成物を離別し次に真空中で80℃において乾燥して、10.6部(37.0%)の3-エチル

酰化カリウムおよび 67.5 部の N,N -ジメチルアセトアミドの混合物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。1.52 部のプロモエタンを加え、そして攪拌を窒素において一夜続けた。反応混合物を 100 部の氷水中に注いだ。生成物を離別しそしてメタノール中で洗浄した。生成物を離別しそして真空中で 60 度において乾燥して、2.4 部 (65.6%) の 3-エチル-1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、融点 182.5 度 (中間生成物 24) を生成した。

c) 28.4部の3-エチル-1-(4-ニトロフェニル)-2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン、5部のチオフェンのメタノール中4%溶液および500部の2-メトキシエタノールの混合物を常圧および50℃において3部の本炭上の5%パラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を識別しそして緑波を約150部の容量となるまで蒸発させた。冷却後に、生成物を識別し(緑波は別にした)、そし

- 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 2.4 (1 H, 3 H) - ピリミジンジオン、融点 210.2°C (中間生成物 26) を生成した。

案例 9

2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン、25.7部の1-プロモブタン、26.25部の炭酸カリウムおよび720部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を45℃において一夜搅拌した。反応混合物を2000部の氷水中に注いだ。沈殿した生成物を離別し、水および2,2'-オキシビスプロパンで洗浄し、そしてメタノール中で搅拌した。生成物を離別し、次に真空中で70℃において乾燥して、33.9部(88.6%)4-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(中間生成物27)を生成した。

b) 3,3,9 部の 4-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアジン-3,5(2H)

H, 4 H) - ジオン、2 部のチオフェンのメタノール中 4 % 溶液および 400 部の 2 - メトキシエタノールの混合物を常圧および直温において 3 部の木炭上の 10 % バラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を識別しそして溶液を蒸発させて、29 部 (92.8 %) の 2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン (中間生成物 28) を残渣として生成した。

c) 27.1 部の 2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン、18.4 部の炭酸水素ナトリウムおよび 350 部の 2 - メチル - 2 - プロパノールの混合物を還流温度において一夜搅拌した。冷却後に、200 部の水を加えた。沈殿した生成物を識別しそして真空中で 75 °C において乾燥して、10.8 部 (41.3 %) の 4 - プチル - 2 - [4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 1, 2, 4 - トリアジン - 3, 5 (2 H, 4 H) - ジオン、融点 181.3 °C (中間生成

プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン (中間生成物 30) を残渣として生成した。

b) 38 部の 1 - フルオロー - 4 - ニトロベンゼン、32 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、14 部の炭酸ナトリウムおよび 200 部のジメチルスルホキシドの混合物を 4 時間にわたり搅拌しそして 120 °C に加熱した。反応混合物を冷却し、次に水中に注いだ。沈殿した生成物を識別しそして 2 - プロパノールから結晶化させて、46 部 (74 %) の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、融点 91.1 °C (中間生成物 31) を生成した。

c) 43 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オンおよび 400 部のメタノールの混合物を常圧および直温において 4 部の木炭上の 10 % バラジウム触媒を用いて水素化した。計算量の水素が吸収された後に、触媒を識別しそして溶液を蒸発させた。残渣を 2 - プロパノール中で旋

物 29) を生成した。

実施例 10

a) 水浴中で冷却されている 990 部のテトラヒドロフランに 158 部の塩化アルミニウムを一部分ずつ添加し、そして全体を全ての固体が溶液状になるまで徐々に搅拌した。この溶液を 208 部のナトリウムアゲドの 225 部のテトラヒドロフラン中搅拌時に急速に加え、そして搅拌を還流温度において 1 時間続けた。直温に冷却した後に、54 部の塩化ブタノイルの 225 部のテトラヒドロフラン中溶液を 30 °C 以下の温度において滴々添加した。全体をゆっくり加熱還流し、そして搅拌を還流温度において一夜続けた。冷却しながら、反応混合物を 800 部の 6 N 炭酸溶液を用いて酸性化し、そして全体を蒸発させた。残渣を炭酸水素ナトリウム溶液中で搅拌しそしてトリクロロメタンで洗浄した。水層を炭酸を用いて酸性化し、そして全体を蒸発させた。残渣を 2 - プロパノン中で搅拌した。沈殿を識別し、そして溶液を蒸発させて、32 部の 1, 4 - ジヒドロ - 1 -

塩に転化させた。塩を識別しそして乾燥して、39 部 (90 %) の 1 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン - 塩酸塩、融点 189.7 °C (中間生成物 32) を生成した。

d) 25 部の N, N - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メトキシベンゼンアミン、25.5 部の 1 - (4 - アミノフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン - 塩酸塩、2 部のヨウ化カリウムおよび 200 部のシクロヘキサンオールの混合物を 5 時間にわたり水一分離器を使用して搅拌しそして還流させた。反応混合物を冷却し、そして炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を識別しそして 1 - ブタノールから結晶化させて、15.5 部 (38 %) の 1, 4 - ジヒドロ - 1 - [4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 4 - プロピル - 5 H - テトラゾール - 5 - オン、融点 189.7 °C (中間生成物 33) を生成した。

実施例 11

a) 54.3部の3-プロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]ベンゼンアミンおよび18.9部のテトラヒドロオフエン[1,1-ジオキシドの混拌混合物に30分間にわたり160°Cにおいて28.6部のエチル[(ジメチルアミノ)メチレン]ヒドラジン-カルボキシレートを一部分ずつ添加した。完了後も、全てのエタノールが蒸留除去されるまで混拌および加熱を170°Cで続けた。室温に冷却した後、12.0部の4-メチル-2-ベンタノンを加えて粘着性強度を溶解させた。溶液が得られるまで全体を加熱した。冷却後、上澄み液相を傾斜させそして残渣を2,2'-オキシビスプロパン中で混拌した。生成物を識別しそして乾燥して、44.6部の4-[3-プロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間生成物34)を生成した。

b) 45部の4-[3-プロモ-4-[4-(4-

ルプロピル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点144.7°C(中間生成物35)を生成した。

実施例 12

a) 25.0部の2,2,2-トリフルオロエタノールの17.5部のN,N-ジエチル-エクナミン中混拌溶液に62.2部の2-ナフタレンスルホニルクロライドを一部分ずつ添加した。完了後、1.5部のN,N-ジメチル-4-ビリジンアミンおよび2.5部の酢酸エチルの混合物を20分間にわたりくわた。添加の完了後に、混拌を室温において一夜続けた。反応混合物を濾過し、有機層を溶解を真空で蒸発させた。残渣を水中で混拌しそしてジクロロメタン中に溶解させた。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣をメチルベンゼンおよびヘキサンの混合物(1:2容量)から結晶化させた。沈殿した生成物を識別しそして8.0部のメタノールから再結晶化させた。生成物を識別しそして真空中で60°Cにおいて乾燥して、14.7部(29.8%)の4-[3-プロモ-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]-2,4-ジヒドロ-2-(1-メチ

36)を生成した。

b) 17.5部の米国特許明細書4,267,179の実施例X8中に記されている如くして製造された2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、18.5部の2,2,2-トリフルオロエチル2-アンフタレンスルホネート、10.0部の炭酸カリウムおよび13.5部のN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を145°Cにおいて一夜混拌した。冷却後に、水を加えた。結晶化した生成物を減圧下で識別し、そしてジクロロメタン中に溶解させた。有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋留分を集めそして溶離液を蒸発させた。残渣を2-ブタノンから結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、9.2部(42.4%)の2,4-ジヒドロ-4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジ

ニル】フェニル】-2-(2,2,2-トリアルオロエチル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点208.0°C (中間生成 37) を生成した。

B. 最終化合物類の製造

実施例1-3

16部の4,5-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび375部の臭化水素酸48%水溶液の混合物を4時間にわたり搅拌しそして還流させた。冷却後に、沈殿した生成物を識別し、そしてメタノールおよび水の混合物中に溶解させた。全量を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を識別しそして1,4-ジオキサンから結晶化させ、13部(85%)の4,5-ジヒドロ-2-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-4-プロピル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(化合物

8.10)を生成した。

実施例1-4

31部の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン、300部の臭化水素酸48%水溶液および100部の臭化水素を饱和させてある酢酸の混合物を4時間にわたり還流温度において搅拌した。300部の水を追加して、生成物を結晶化させた。冷却後に、生成物を識別し、水で洗浄し、メタノールおよび水の混合物中に溶解させ、そして次に溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物を識別し、水および2-プロパノールで洗浄し、そして乾燥して、24.5部(81%)の5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,8aH)-ジオン(化合物5.09)を生成した。

実施例1-5

6.3部のN-エチル-4,5-ジヒドロ-5-メトキシ-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-2-チアゾールアミン半水塩、1部の亜硫酸ナトリウムおよび150部の臭化水素酸48%水溶液の混合物を還流温度において12時間搅拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、そして残渣をトリクロロメタンおよび水の混合物中に溶解させた。溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、そして生成物を1500部のトリクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、漏過し、そして真空中で蒸発させた。残渣を2-プロパノールから結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、4.5部(81.5%)の4-[4-[4-(エチル(2-チアゾリル)-アミノ)フェニル]-1-ビペラジニル]フェノール、融点214.6°C (化合物3.08)を生成した。

実施例1-6

300部の臭化水素酸48%水溶液、100部

の臭化水素酸の酢酸中溶液および2部の亜硫酸水素ナトリウムの混合物に18.9部の4-ブチル-2-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオンを加えた。搅拌を還流温度において5時間続けた。冷却後に、沈殿した生成物を識別し、そして水およびメタノールの混合物中に溶解させた。混合物を饱和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。沈殿した生成物を識別し、そして最初は4-メチル-2-ペンタノンからそして次に1-プロパノールから結晶化させた。生成物を漏過しそして真空中で75°Cにおいて乾燥して、9.1部(50.2%)の4-ブチル-2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン、融点202.3°C (化合物10.05)を生成した。

実施例1-7

4.5部の4-(1-ビペラジニル)フェノール、5.5部の1-クロロ-2,4-ジニトロベン

ゼン、2.6部の炭酸ナトリウムおよび9.0部のN,N-ジメチルアセトアミドの混合物を5.0mlにおいて一夜搅拌した。冷却後に、混合物を水水中に注ぎ、そして生成物を4-メチル-2-ペンタノンを用いて2回抽出した。水溶液の生成物を2-ブロバノール中に溶解させた。この溶液および一緒にした有機層を水で洗浄し、乾燥し、縮過し、そして蒸発させた。残渣を2-ブロバノール中で塩酸塩に転化させた。塩を識別し、そして最初は2-ブロバノールおよび水の混合物(1.0:1容量)からそして次にメタノールおよび水の混合物(1.0:1容量)から結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して3.9部(37.7%)の4-[4-(2,4-ジニトロフェニル)-1-ビペラジニル]-フェノール-塩酸塩、メタノール(1:1)、融点178.0℃(化合物1.13)を生成した。

実施例1-8

123.8部の2-メチル-4-(1-ビペラジニル)フェノール二臭化水素酸塩、49.4部

を集め、そして溶液を蒸発させた。残渣を2-ブロバノール中で塩酸塩に転化させた。塩を識別しそして乾燥して、8.3部(78.2%)の4-[4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-1-ビペラジニル]フェノール-塩酸塩、融点197.0-210℃(分解)(化合物1.12)を生成した。

実施例2-0

10.8部の4-[4-(4-アミノフェニル)-1-ビペラジニル]フェノールの3.2部のピリジンおよび8.0部のN,N-ジメチルホルムアミド中搅拌溶液に、3.1部の塩化アセチルの2.7部のメチルベンゼン中溶液を20℃において加えた(発熱反応)。完了後に、搅拌を20℃において1時間続けた。反応混合物を搅拌しながら水中に注いだ。生成物を識別し、水で洗浄し、そしてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(3:1容量)中に溶解させた。全量をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(95:5容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分

の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン、5.8.2部の炭酸ナトリウムおよび3.0部のジメチルスルホキシドの混合物を室温において週末にわたり搅拌した。反応混合物を水中に注いだ。生成物を識別し、2-ブロバノールで洗浄し、そして乾燥して、101.2部(92.3%)の2-メチル-4-[4-(4-ニトロフェニル)-1-ビペラジニル]-フェノール(化合物1.12)を固体残渣として生成した。

実施例1-9

5.4部の4-(1-ビペラジニル)フェノール、4.77部の1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンおよび16.0部の1-ブタノールの混合物を一夜搅拌しそして還流させた。反応混合物を冷却し、そしてアルカリ性の水中に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥し、縮過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で溶離剤としてトリクロロメタンおよびメタノールの混合物(98:2容量)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純精留分

ムクロマトグラフィーにより精製した。第二留分を集め、そして溶離液を蒸発させた。残渣をエタノールおよびメチルベンゼンの混合物(1:1容量)+(活性炭)から結晶化させた。生成物を識別しそして乾燥して、5.3部(42.5%)のN-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]アセトアミド、融点256.2℃(化合物1.03)を生成した。

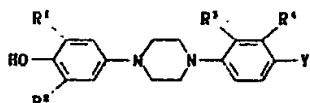
実施例2-1

1:5部のテトラヒドロウレアナトリウムの2.5部の水中溶液をゆっくりと滴々添加しながら、6部の2-[1-(4-クロロベンゾイル)プロピル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、103部の1,4-ジオキサンおよび40部のメタノールの混合物を室温において搅拌した。完了後に、搅拌を室温において1時間続けた。反応混合物を1500部の水中に注ぎ、それに2-3部の酢酸を加えた。30分間搅拌した後に、沈

試した生成物を識別し、水およびメタノールで洗浄し、そして乾燥して、5.7部 (95.3%) の2-[1-(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]プロピル]-2,4-ジヒドロ-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、融点269.9°C (化合物7.43) を生成した。

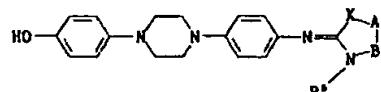
表1-11に挙げられている全ての化合物類は、実施例番号の項に記載されている実施例の工程に従い得られた。

表1



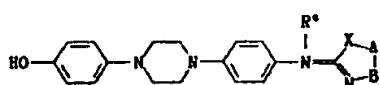
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	物理的 データ	実施例 番号
1.01	H	H	H	H	-NO ₂	融点260°C	17
1.02	H	H	H	H	-NH ₂	结晶	13
1.03	H	H	H	H	-NHCOCH ₃	融点256.2°C	20
1.04	H	H	H	H	-NHCH(CH ₃)C ₂ H ₅	2HBr/	13
						融点196.5°C	
1.05	H	H	H	H	-CH ₃	融点181.7°C	14
1.06	H	H	H	H	-COCH ₃	HCl/	17
						融点225.3°C	
1.07	H	H	H	H	-OH	融点290.5°C	14
1.08	H	H	H	H	-CO	2HBr/	14
						融点246.5°C	

表2



化合物	X	R'	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
2.01	S	C ₂ H ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	融点143.0°C	13
2.02	S	CH ₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点233.0°C	15
2.03	S	CH ₃	-CH=CH-	融点225.0°C	15
2.04	S	C ₂ H ₅	-CH=CH-	融点198.6°C	15
2.05	S	C ₂ H ₅ -	-CH=CH-	融点215.7°C	13
2.06	S	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-CH=CH-	融点160°C	15
2.07	O	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	融点217.1°C	13
2.08	S	C ₂ H ₅	-C(CH ₃)=N-	融点191.0°C	15
2.09	S	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	融点170.4°C	15
2.10	S	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	融点171.3°C	15
2.11	S	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	融点208.3°C	15
2.12	S	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-	融点1150 0.5 H ₂ O	15

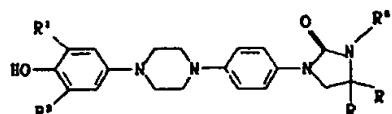
表3



化合物	R ⁴	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
3.01	CH ₃	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点197.7°	15
3.02	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点209.9°	15
3.03	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点211.2°	15
3.04	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点210.0°	15
3.05	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点196.7°	15
3.06	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点190.4°	15
3.07	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	融点203.7°	15
3.08	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-	融点214.6°	15
3.09	C ₂ H ₅	-CH=C(CH ₃)-	融点250.8°	15
3.10	C ₂ H ₅	-CH=C(C ₂ H ₅)-	融点192.6°	16
3.11	C ₂ H ₅	-C(CH ₃)=N-	融点218.3°	15
3.12	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	融点225.2°	15

化合物	R ⁴	-A-B-	物理的 データ	実施例 番号
3.13	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	融点218.0°	15
3.14	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅ -)-	融点165.9°	15
3.15	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ -	融点157.1°	15
3.16	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅ -)-	融点112.2°	15
3.17	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅ -)-	融点118.9°	15
3.18	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-	融点157.3°	15
3.19	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅)(CH ₃)-	融点143.4°	15
3.20	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅ -)-	融点201.2°	15
3.21	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(C ₂ H ₅ -)-	融点205.1°	15
3.22	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	融点232.0°	15
3.23	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃)(C ₂ H ₅)-	融点144.7°	15
3.24	C ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃)(C ₂ H ₅)-	融点153°	15
3.25	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-	融点219.2°	15

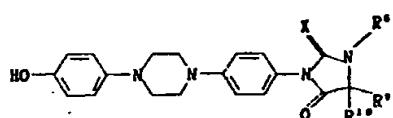
表4



化合物	R ¹	R ²	R ⁴	R	物理的 データ	実施例 番号
4.01	H	H	-CH ₃	H	固体状態	13
4.02	H	H	-C ₂ H ₅	H	融点>300° (分解)	13
4.03	H	H	-C ₂ H ₅ -	H	固体状態	13
4.04	H	H	-C ₂ H ₅ -	H	融点250°	13
4.05	H	H	-C ₂ H ₅ -	H	融点217.5°	13
4.06	H	H	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	融点220.4°	18
4.07	H	H	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	H	0.5H ₂ O/ 融点178.3°	13
4.08	H	H	-CH(CH ₃)COCH ₃	H	融点196.6°	13

化合物	R ¹	R ²	R ⁴	R	物理的 データ	実施例 番号
4.09	H	H	-CH ₃	CH ₃	融点275.8°	14
4.10	H	H	-C ₂ H ₅	CH ₃	融点274.9°	14
4.11	H	H	-C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点252.1°	14
4.12	H	H	-C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点279.5°	14
4.13	H	H	-C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点238.5°	14
4.14	CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	融点266.2°	14
4.15	CH ₃	CH ₃	-C ₂ H ₅ -	H	結晶	13

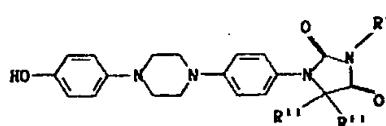
表5



化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	物理的データ	実施例番号
5.01	O	C ₂ H ₅ -	H	H	融点244.1℃	13
5.02	O	C ₂ H ₅ -	H	H	融点243.5℃	13
5.03	O	C ₂ H ₅ -	CH ₃	H	融点194.4℃	16
5.04	O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	融点291.0℃ (分解)	16
5.05	O	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	融点246.8℃	13
5.06	O	C ₂ H ₅ -	CH ₃	CH ₃	融点269.9℃	16
5.07	O	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	融点251.3℃	16
5.08	O	CH(CH ₃)COCH ₃	CH ₃	CH ₃	融点225.9℃	15
5.09	O	-	-(CH ₂) ₂ -	H	固体残渣	14
5.10	O	-	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	融点257.3℃	16

化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	R ¹²	物理的データ	実施例番号	
5.11	O	CH ₃			-(CH ₂) ₂ -	融点260℃	14	
5.12	S	CH ₃			CH ₃	CH ₃	融点248.3℃	16
5.13	S	C ₂ H ₅			CH ₃	CH ₃	融点230.2℃	14
5.14	O	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	融点248.5℃	13

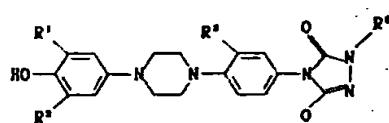
表6



化合物	R ⁴	R ¹¹	物理的データ	実施例番号
6.01	CH ₃	H	固体残渣	13
6.02	C ₂ H ₅	H	融点287.1℃	13
6.03	C ₂ H ₅ -	H	融点210.9℃	13
6.04	C ₂ H ₅ -	H	融点249℃	13

化合物	R ⁴	R ¹¹	物理的データ	実施例番号
6.05	C ₂ H ₅ -	H	融点212.2℃	13
6.06	CH ₃	CH ₃	融点268.2℃	13
6.07	C ₂ H ₅	CH ₃	融点252.6℃	14
6.08	C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点255.5℃	14
6.09	C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点269℃	13
6.10	C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点238.3℃	14
6.11	C ₂ H ₅ -	CH ₃	融点280℃	14
6.12	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃	融点244.7℃	14

表7



化合物	R ⁴	R ¹¹	R ¹²	物理的データ	実施例番号
7.01	H	CH ₃			13
7.02	H	C ₂ H ₅			13
7.03	H	C ₂ H ₅ -			13
7.04	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点228.4℃	13
7.05	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点222.7℃	13
7.06	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点222.7℃	13
7.07	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点218.6℃	13
7.08	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点216.6℃	13
7.09	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点216.6℃	13
7.10	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点219.0℃	13
7.11	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点223.1℃	13
7.12	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点219.0℃	13
7.13	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点219.0℃	13
7.14	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点215.1℃	13
7.15	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点225.7℃	13
7.16	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点211.1℃	13
7.17	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点251.7℃	13
7.18	H	C ₂ H ₅ -	CH(CH ₃)CO-CH ₃	融点252.3℃	13

化合物	R	R'	R"	R'	R"	R	物理的データ	実施例番号
7.61	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点209.3℃ [α] _D ²⁰ +4.38*	21
7.62	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点207.8℃ [α] _D ²⁰ +23.7	13
7.63	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点210.2℃ [α] _D ²⁰ +23.7	21
7.64	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点218.1℃ [α] _D ²⁰ +23.7	21
7.65	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点250.4℃ [α] _D ²⁰ +207.8	16
7.66	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点200.7℃ [α] _D ²⁰ +207.8	14
7.67	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点207.1℃ [α] _D ²⁰ +204.7	21
7.68	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点206.7℃ [α] _D ²⁰ +204.7	21
7.69	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点206.7℃ [α] _D ²⁰ +204.7	21
7.70	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点261.4℃ [α] _D ²⁰ +231.6	21
7.71	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点231.6℃ [α] _D ²⁰ +231.6	21
7.72	C ₂	C ₂	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		C ₂	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅	13
7.73	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点211.0℃ [α] _D ²⁰ +180.0	21
7.74	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点225.6℃ [α] _D ²⁰ +180.4	15
7.75	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点204.5℃ [α] _D ²⁰ +4.16*	16
7.76	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点204.5℃ [α] _D ²⁰ +4.16*	16
7.19	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点180.6℃ [α] _D ²⁰ +4.38*	21
7.20	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点209.7℃ [α] _D ²⁰ +4.38*	13
7.21	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点236.3℃ [α] _D ²⁰ +221.0	21
7.22	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点221.0℃ [α] _D ²⁰ +225.2	21
7.23	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	融点225.2℃ [α] _D ²⁰ +225.2	21
7.24	C ₂	C ₂	H	C ₂ H ₅		C ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.25	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.26	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.27	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.28	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.29	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.30	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.31	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.32	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.33	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14
7.34	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.35	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
7.36	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	16
7.37	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15
7.38	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15
7.39	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ COOC ₂ H ₅		CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15

化合物	R	R'	R"	R'	R"	R	物理的データ	実施例番号
7.77	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)		H	融点199.3℃ [α] _D ²⁰ 0.5H ₀	16
7.78	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(2,4-F ₂ -C ₆ H ₄)		H	融点205.9℃ [α] _D ²⁰ 240.9	14
7.79	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(2-CF ₃ -C ₆ H ₄)		H	融点207.0℃ [α] _D ²⁰ 240.9	14

*:融点-100-110

化合物	R'	R"	R'	R"	R	物理的データ	実施例番号	
7.40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15	
7.41	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14	
7.42	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.43	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.44	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	16	
7.45	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14	
7.46	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.47	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13	
7.48	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15	
7.49	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15	
7.50	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	13	
7.51	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.52	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	15	
7.53	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14	
7.54	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.55	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	16	
7.56	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14	
7.57	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21	
7.58	C ₂	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(4-Br-C ₆ H ₄)		C ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14
7.59	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄)		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	21
7.60	H	H	H	CH(CH ₃) ₂ CO-(2,4-CF ₃ -C ₆ H ₄)		H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	14

表8

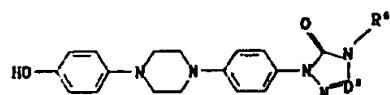
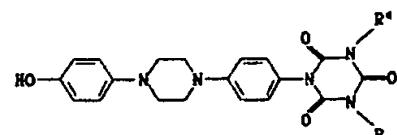


表9

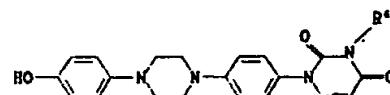


化合物	D¹	R¹	物理的データ	実施例番号
8.01	-N-	C ₂ H ₅	融点226.2°C	13
8.02	-N-	C ₂ H ₇ ...	融点211°C	13
8.03	-CH-	CH ₃	融点272.5°C	13
8.04	-CH-	C ₂ H ₅	融点215.5°C	13
8.05	-CH-	C ₂ H ₇ ...	融点213.5°C	13
8.06	-CH-	C ₂ H ₇ ...	融点250.8°C	13
8.07	-CH-	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点203.8°C	16
8.08	-C(CH ₃)-	CH ₃	融点265.7°C	13
8.09	-C(CH ₃)-	C ₂ H ₅	融点261.7°C	13
8.10	-C(CH ₃)-	C ₂ H ₇ ...	融点252.9°C	13
8.11	-C(CH ₃)-	C ₂ H ₇ ...	固体残渣	13

化合物	R¹	R	物理的データ	実施例番号
9.01	C ₂ H ₇ ...	CH ₃	融点263.0°C	15
9.02	C ₂ H ₇ ...	C ₂ H ₅	固体残渣	16
9.03	C ₂ H ₇ ...	C ₂ H ₇ ...	0.5H ₂ O/融点225.7°C	16
9.04	C ₂ H ₅	C ₂ H ₇ ...	融点263.1°C	16
9.05	CH ₃	CH ₃	0.5H ₂ O/融点273.8°C	16
9.06	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₂ H ₇ ...	融点235.7°C	16
9.07	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₂ H ₇ ...	融点133.4°C	16
9.08	CH(CH ₃)COH(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₂ H ₇ ...	融点234.2°C	21

化合物	R¹	R	物理的データ	実施例番号
9.09	CH(CH ₃)CO(4-Br-C ₆ H ₄)	CH ₃	融点256.5°C	16
9.10	CH(CH ₃)COH(4-Br-C ₆ H ₄)	CH ₃	融点223.4°C	21
9.11	CH(CH ₃)COH(4-Br-C ₆ H ₄)	C ₂ H ₇ ...	融点161.2°C	21

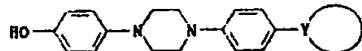
表10



化合物	D¹	R¹	物理的データ	実施例番号
10.06	-N-	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	融点190.3°C	16
10.07	-N-	CH ₃ CH(CH ₃) ₂	融点208.8°C	16
10.08	-CH-	CH ₃	固体残渣	13
10.09	-CH-	C ₂ H ₅	融点258.4°C	13
10.10	-CH-	C ₂ H ₇ ...	結晶	13
10.11	-CH-	C ₂ H ₇ ...	結晶	13
10.12	-CH-	C ₂ H ₇ ...	結晶	13
10.13	-CH-	CH ₃ CH(CH ₃) ₂	結晶	13

化合物	D¹	R¹	物理的データ	実施例番号
10.01	-N-	CH ₃	融点257.1°C	16
10.02	-N-	C ₂ H ₅	融点215.6°C	15
10.03	-N-	C ₂ H ₇ ...	融点189.3°C	15
10.04	-N-	C ₂ H ₇ ...	融点207.3°C	16
10.05	-N-	C ₂ H ₇ ...	融点202.3°C	16

表11



化合物	-N	物理的 データ	実施例 番号
11.01	1H-ピラゾール-1-イル	固体残渣	13
11.02	1H-イミダゾール-1-イル	融点260°C	14
11.03	2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル	融点260°C	13
11.04	2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-1-イル	融点288.4°C	13
11.05	3-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	結晶	14
11.06	3-メチル-5-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	結晶	14
11.07	3-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	融点300°C	13

化合物	-N	物理的 データ	実施例 番号
11.08	1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点276.6°C	14
11.09	3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点225.5°C	14
11.10	5-メチル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点255.8°C	14
11.11	5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	融点281.1°C	13
11.12	5-エチル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	融点232.6°C	13
11.13	5-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-4-イル	融点225.6°C	13

C. 薬理的実施例

式(1)の化合物類の有用なリボキシゲナーゼ抑制性は下記の試験工図で明白に示されている。

実施例2.2：鼠の好塞性白血病細胞上澄み液中のアラキドン酸塩 5-リボキシゲナーゼ抑制

鼠の好塞性白血病(RBL)細胞を Adv. Pro

staglandin Thromb. Leuk. Res., 11, 144-145 に記載の如くして生長させた。それらを洗浄しそして 1 mM EDTA および 0.1% のゼラチンを含有している 50 mM 烷酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) 中に 5×10^7 個の細胞/mg の割合で懸滴させた。細胞を次に酸化により均一化し、超音波処理物を $10,000 \times g$ において 60 分間遠心した。部分標本が採取されそして -70°C において貯蔵された上澄み液を 5-リボキシゲナーゼ活性原として使用した。

酵素活性を 37°C において 50 mM の烷酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4)、2 mM の ATP、2 mM の CaCl_2 、2 mM のグルタチオン、試験化合物 (10^{-6} ~ 10^{-4} M) および酵素 (60 mg の蛋白質) を含有している反応混合物 (0.4 ml の全容量) 中で評価した。5 分間の予備培養時間後に、0.1 mCi の ^{14}C -アラキドン酸の添加により反応を開始させ、そして 15 分後に 0.3 ml のエチルエーテル:メタノール:0.2 M クエン酸の (30:4:1) 氷冷混合の補充により

終らせた。振盪しそして遠心 ($3000 \times g$ 、5 分間) した後に、有機層 (N 150 ml) を除去し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして残渣を 20 ml のエタノール中に溶解させた。部分標本 (20 - 30,000 cpm) を 0.25 mm のシリカコーティングプラスチック TLC シート (マルク) 上に滴下し、そしてクロロホルム:メタノール:水:酢酸 (90:9:0.05:1) を用いて展開させた。放射活性点の場所を自動放射計により探し、切断し、そしてそれらの放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定した。アラキドン酸並びにリボキシゲナーゼ生成物である 5-HPETE および LTB₄ に相当する点に存在しているカウント数を合計し、そしてリボキシゲナーゼ生成物生成百分率を計算した。抑制を研究するため、非抑制対照物と比較した場合の試験化合物の存在下でのリボキシゲナーゼ生成物生成の抑制百分率を測定することにより濃度対応曲線および IC₅₀ 値を得た。表12 の第1項には、2.5 mM の式(1)の化合物の存在下における

る5-リポキシゲナーゼ生成物(5-HPETEおよびLTB₄)生成の抑制百分率が示されている。

実施例2-3：ハツカネズミの耳におけるデキストラン-誘発性浮腫の生成抑制

デキストランT5000(ファーマシア)およびポンタミン空色染料をハツカネズミに静脈注射して、耳の強い青色化により特徴づけられている血管透過性の増加および浮腫の生成をもたらした。溢血した染料量の測定が、試験化合物の5-リポキシゲナーゼ抑制活性の定量的な測定値を与えるものと考えられる(Drug. Dev. Res., 8, 213-218, 1988)。体重が24-28gの断食させていない雄のスイスハツカネズミを実験で使用し、実験は22±1°Cの周囲温度において13.00pm~17.00pmの間で実施された。ハツカネズミを150ml容量のポリエチレングリコール(PEG 200)またはヒドロキシプロピルシクロデキストリン中に溶解されている式(I)の試験化合物を用いて経口的に処置した。対照実

験では、ハツカネズミに同量の溶媒だけを投与した。処置から1時間後に、60mg/mlのデキストランT5000および13mg/mlのポンタミン空色染料を含有している等張性食塩水溶液を10gの体重当たり0.1mlの量で静脈注射した。1時間45分後に、動物にエーテル麻酔をかけ、そしてそれらの耳を切断した。溢血染料の抽出および定量化は Drug. Dev. Res., 8, 213-218, 1988に記されている如くして行われた。式(I)の化合物を10mg/kgの体重の投与量で投与することによる耳の青色化抑制百分率を計算した値を表1-2の第2項に示す。

表1-2

化合物番号	A	B
1.16	94	-
2.01	90	71
3.14	-	74
4.02	84	-
4.13	95	-
5.03	79	72
5.08	45	76
5.10	69	75
5.12	81	88
5.13	71	15
6.08	75	89
6.09	84	-
6.10	90	53
7.06	97	-
7.11	81	81
7.14	66	70
7.15	51	97

化合物番号	A	B
7.16	94	91
7.18	67	87
7.21	97	-
7.22	100	94
7.23	91	94
7.33	80	87
7.34	87	66
7.35	100	79
7.36	100	93
7.37	100	73
7.38	100	88
7.41	-	82
7.50	52	88
7.51	93	83
7.54	79	76
7.57	90	82
7.68	-	81
7.69	-	85

化 合 番 号	A	B
7.70	-	85
8.05	90	-
9.03	58	94
9.05	-	83
9.07	-	83
10.05	80	-

A項：RBL細胞上液み液中の5-リボキシゲナーゼ抑制、2.5 mMにおける%抑制率

B項：ハツカネズミの耳のデキストランー誘発性の青色化の抑制、10 mg/kgの体重における%抑制率

-：試験しなかったことを示す。

D) 組成物例

下記の組成物は、動物および人間に全身投与するのに適している本発明に従う投与単位形の代表的な薬学的組成物を例示するものである。これらの実施例中で使用されている「活性成分」

トルのこの溶液中に、最初に10部の2,3-ジヒドロキシブタンジオニン酸およびその後に20部の活性成分を溶解させた。後者の溶液を前者の溶液の残りの部分と一緒にし、そしてこれに12リットルの1,2,3-プロパントリオールおよび3リットルのソルビトール70%溶液を加えた。40部のナトリウムサッカリンを0.5リットルの水中に溶解させ、そして2%のキイチゴおよび2%のマルグスリエッセンスを加えた。後者の溶液を前者と一緒にし、20リットルの容量にするのに充分な水を加えて、茶匙一杯分(5ml)当たり5 mgの活性成分を含有している経口的溶液とした。生成した溶液を適当な容器中に充填させた。

実施例2-6：カプセル

20部の活性成分、6部のラウリル硫酸ナトリウム、56部の澱粉、56部の乳糖、0.8部のコロイド状二酸化ケイ素、および1.2部のステアリン酸マグネシウムと一緒に懸しく搅拌した。生成した混合物を次に1000個の適当な硬質ゼラチンカプセル中に充填し、それらはそれぞれ

とは、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な賦形剤に関連するものである。

実施例2-4：経口的溶液

500部の活性成分を0.5リットルの2-ヒドロキシプロパン酸および1.5リットルのポリエチレングリコール中に60~80%において溶解させた。30~40%に冷却した後に、3.5リットルのポリエチレングリコールを加え、そして混合物をよく搅拌した。次に2.5リットルの精製水中に1750部のナトリウムサッカリンを含んでいる溶液を加え、そして搅拌しながら2.5リットルのココア香料および50リットルの容量にするのに充分な量のポリエチレングリコールを加えて、10 mg/mlの活性成分を含んでいる経口的溶液溶液とした。生成した溶液を適当な容器中に充填した。

実施例2-5：経口的溶液

9部の4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび1部の4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを4リットルの沸騰している精製水中に溶解させた。3リットル

20 mgの活性成分を含有していた。

実施例2-7：フィルムコーティング剤

被覆芯の製造

100部の活性成分、570部の乳糖および200部の澱粉の混合物をよく混合し、そしてその後に約200mlの水中に5部のドデシル硫酸ナトリウムおよび10部のポリビニルビロリドン(コリドン-X 90%)を含んでいる溶液で混らせた。混っている粉末混合物をふるいにかけ、乾燥し、そして再びふるいにかけた。次に100部の微結晶性セルロース(アヴィセル®)および15部の水素化された植物油(ステロタックス®)を加えた。全體をよく混合しそして錠剤状に圧縮して、10,000個の錠剤を与え、それらはそれぞれ10 mgの活性成分を含有していた。

コーティング

10部のメチルセルロース(メトセル 60-HG®)の7.5%の変性エタノール中溶液に、5部のエチルセルロース(エトセル 22 CPS®)の15%のジクロロメタン中溶液を加えた。次

に、7.5mLのジクロロメタンおよび2.5mLの1.2.3-ブロバントリオールを加えた。10部のポリエチレングリコールを融解させ、そして7.5mLのジクロロメタン中に溶解させた。後者の溶液を前者に加え、そして次に2.5部のオクタデカノン酸マグネシウム、5部のポリビニルビロリドンおよび30mLの淡色懸濁液(オバヌブレーK-1-2109®)を加え、そして全量を均質化した。コーティング装置中で溶剤芯をこのようにして得られた混合物でコーティングした。

1.8部の4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび0.2部の4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを約0.5リットルの沸騰している注射用の水の中に溶解させた。約50℃に冷却した後に、搅拌しながら4部の乳酸、0.05部のプロビレングリコールおよび4部の活性成分を加えた。溶液を室温に冷却し、そして1リットルにするのに充分な量の注射用の水を補充して、4mL/mLの活性成分を含んでいる溶液とした。この溶液を絞過により殺菌し(米国特許明細書XVII、811頁)、そ

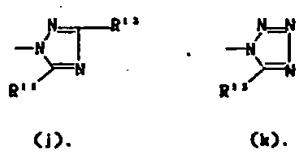
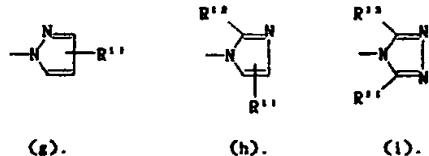
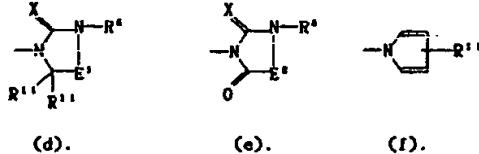
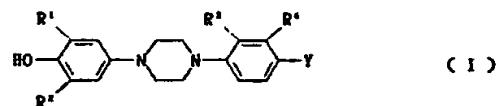
して殺菌容器中に充填した。

実施例2-9: 生薬

3部の活性成分を3部の2,3-ジヒドロキシブタンジオン酸の2.5mLのポリエチレングリコール400中溶液の中に溶解させた。12部の表面活性剤(スパン®)および300部にするのに充分な量のトリグリセリド(ワイテブソル555®)を一緒に融解させた。後者の混合物を前者の溶液とよく混合した。このようにして得られた混合物を3.7-3.8℃の温度において型の中に注いで、それぞれ30mg/mLの活性成分を含有している100個の生薬を製造した。

本発明の主なる特徴および態様は以下のとおりである。

1. 薬学的に許容可能な担体、および、活性成分としての有効量の式



の複素環式基であり、

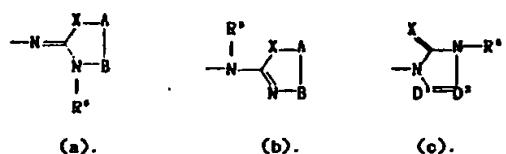
Xは酸素または硫黄であり、
R¹およびR²はそれぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキニル、アリール、(アリール)C₁₋₆アルキル、

【式中、

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたはハロであり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

Yは水素、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノスルホニル、または式



C_{1-3} シクロアルキル、 $(C_{1-3}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-3} アルキルであり、ここで該 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} シクロアルキル、 $(C_{1-3}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル、および(アリール) C_{1-3} アルキルは任意に C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} シクロアルキル部分の炭素原子上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、但し条件として、該炭素原子は該 R' または R'' 基を有する窒素原子と隣接しておらず、さらに R' は水素であることもでき、 A は $-C(R')(R'')$ でありそして B は $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ であるか、或いは A および B が一緒にになって式 $-CH_2-CH_2-(1)$ または $-CH_2-N-(m)$ の2価の基を形成し、ここで該基の炭素原子は X と結合しており、 R' および R'' は互いに独立して水素または C_{1-3} アルキルであり、さらに R' は C_{1-3} ア

R'' が一緒にになって任意に1もしくは2個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい2価の C_{1-3} アルカンジイル基を形成することもでき、或いは R' および R'' が一緒にになって任意に1もしくは2個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい2価の C_{1-3} アルカンジイル基を形成することもでき、そして2価の基である D' 、 D'' および E' のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-3} アルキルにより置換されていてもよく、各 R'' は独立して、水素または C_{1-3} アルキルであり、

R'' は水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルキルテオであり、

R'' は水素または C_{1-3} アルキルテオであり、そして

アリールは、任意にハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルオキシ、ヒドロキシ、またはモノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-3} アルキルから独立して選択された1～3個の基で置

ルキルオキシであることもでき、そして2価の基である $-B-$ 、 $-CH=CH-$ (1)および $-CH=N-(m)$ のそれぞれでは1個もしくは可能なら2個の水素原子は C_{1-3} アルキルまたはアリールにより置換されていてもよく、そして2価の基 $-B-$ においては2個の対になっている水素原子は任意に1もしくは2個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-3} アルカンジイルにより置換されていてもよく、

D' は $-N-$ または $-CH-$ であり、そして D'' は $-N-$ 、 $-CH-$ または $-CH-C(-O)-$ であり、 E' は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-C(-O)-$ であり、 E'' は $-C(R')(R'')$ または $-NR''-C(-O)-$ であり、ここで該基のカルボニルは NR'' と結合しており、 R' および R'' はそれぞれ独立して水素または C_{1-3} アルキルであるか、或いは R' および

換されていてもよいフェニルである】を有する化学化合物、その薬学的に許容可能な隸付加基またはその立体化学的異性体形からなる、5-リボキシゲナーゼ抑制性組成物。

2. Y が式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基であり、そして R' または R'' が任意に C_{1-3} アルキルもしくは C_{1-3} シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} シクロアルキル、(アリール) C_{1-3} アルキルであるか、或いは R' または R'' が C_{1-3} アルキルオキシ C_{1-3} アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-3} アルキルである、上記1に記載の組成物。

3. Y が式(a)の基であり、 R' が C_{1-3} アルキルであり、そして $A-B$ が $CH=CH$ 、 $(CH_2)_2$ または $C(CH_2)_2-CH_2$ であり、

Y が式(b)の基であり、 R' が C_{1-3} アルキルであり、そして $A-B$ が CH_2-CH_2 であり、ここで1もしくは2個の水素原子は C_{1-3} アルキルにより置換されていてもよく、または2個の対になっ

ている水素原子は C_{1-4} アルカンジイルにより置換されていてもよく、

Yが式(c)の基であり、XがOであり、R¹が C_{1-4} アルキル、(アリール) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキル、モノ-、ジ-もしくはトリハロ C_{1-4} アルキルであり、該 C_{1-4} アルキル、(アリール) C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} シクロアルキルは任意に C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして $D^1 = D^2$ が $CH - N$ であり、ここで水素は C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよく、

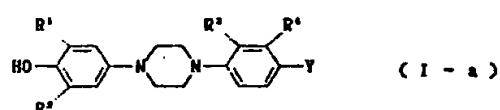
Yが式(d)の基であり、XがOであり、R¹が C_{1-4} アルキルまたは(アリール) $C_{1-4} - C_{1-4}$ アルキルであり、これら両者は任意に C_{1-4} アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、そして

Yが式(e)の基であり、そして R^1 が C_{1-4} アルキルまたは(アリール) $C_{1-4} - C_{1-4}$ アルキルであり、これら両者は任意に C_{1-4} アルキル部分上でオキ

トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、および2-[2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから選択される、上記3に記載の組成物。

5.活性成分を組体と密に混合することにより特徴づけられている、上記1に記載の薬学的組成物の製造方法。

6.式



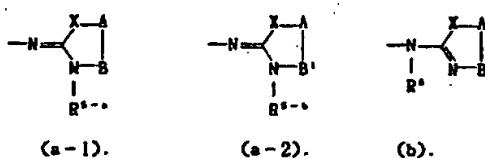
ソまたはヒドロキシで置換されていてもよい

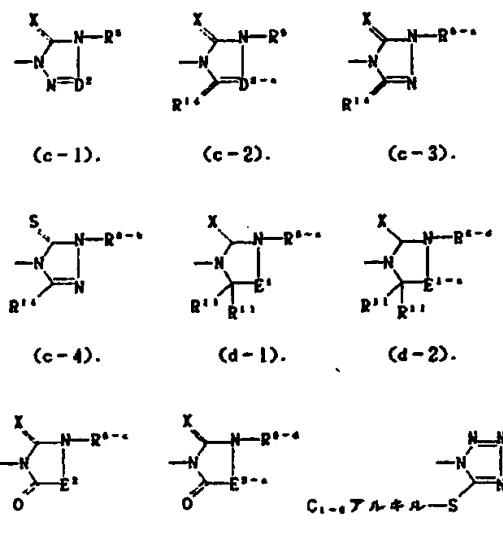
上記2に記載の組成物。

4. 化学化合物が2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-

【式中、

YおよびR¹～R⁴は上記1で定義されている如くであり、そしてここでR¹またはR²の少なくとも1個は C_{1-4} アルキルまたはハロであり、および/またはR³またはR⁴の少なくとも1個はハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、および/またはYはモノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、(C_{1-4} アルキル)カルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、ハロ、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノスルホニル、または式





の基であり、ここで X 、 R^1 、 R^2 、 A 、 B 、 D^1 、 E^1 、 E^2 、 R^{14} およびアリールは式(I)のところで定義されている如くであり、そして R^{14} はモノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-4}

より置換されていてもよく、

R^{14} は水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^{14} は C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、アリール、 C_{1-4} シクロアルキル、 $(C_{1-4}$ シクロアルキル) C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ C_{1-4} アルキル、モノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキルまたは $(C_{1-4}$ シクロアルキル) C_{1-4} アルキルであり、最後の二つは C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

R^{14} は C_{1-4} アルキル、(アリール) C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソもしくはヒドロキシで置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキル、 $(C_{1-4}$ シクロアルキル) $-C_{1-4}$ アルキルおよび(アリール) C_{1-4} アルキルであり、

R^{14} はモノー、ジーもしくはトリハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキルまたは $(C_{1-4}$ シ

アルキル、 C_{1-4} シクロアルキルまたは $(C_{1-4}$ シクロアルキル) C_{1-4} アルキルであり、後の二つは任意に C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

R^{14} は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキルまたは $(C_{1-4}$ シクロアルキル) C_{1-4} アルキルもしくは(アリール) C_{1-4} アルキルであり、全ては C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されており、

B^1 は $-CH_2-CH_2-$ であり、ここで 1 もしくは 2 個の水素原子は C_{1-4} アルキルもしくはアリールにより置換されていてもよく、または 2 個の対になっている水素原子は任意に 1 もしくは 2 個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルカンジイル基により置換されていてもよく、

D^1 は $-CH-$ または $-CH-C(-O)-$ であり、ここで水素原子は C_{1-4} アルキルに

シクロアルキル) C_{1-4} であり、後者の二つは任意に C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、或いは C^1 および R^1 は一緒にになって任意に 1 もしくは 2 個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい 2 個の C_{1-4} アルカンジイル基を形成することもでき、

B^1 は $-CH_2-CH_2-$ であり、ここで 1 もしくは 2 個の水素原子は C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよく、

R^{14} は水素、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、アリール、 C_{1-4} シクロアルキル、 $(C_{1-4}$ シクロアルキル) $-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ C_{1-4} アルキル、または任意に C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} シクロアルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} シクロアルキル、 $(C_{1-4}$ シクロアルキル) $-C_{1-4}$ アルキルもしくは(アリール) C_{1-4} アルキ

ルであり、そして

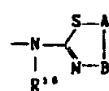
E^{11} は $-NR^{11}-C(=O)-$ である】

を有する化学化合物、その薬理学的に許容可能な酸付加体、またはその立体化学的異性体形。

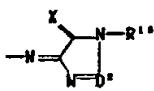
7. R^1 または R^2 の少なくとも1個が C_{1-4} アルキルまたはハロであるか、或いは

R^3 または R^4 の少なくとも1個がハロ、アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであるか、或いは

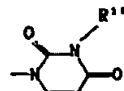
Yが式



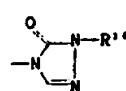
(c-1).



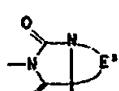
(c-1a).



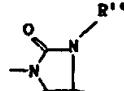
(c-2a).



(c-3a).



(c-1b).

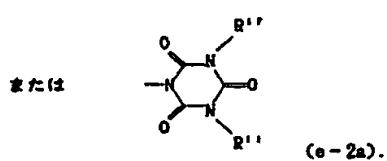


(c-2b).

または(c-2a)の基である、上記7に記載の化学化合物。

8. 2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-2-(1-メチルプロピル)-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、2-[2-(4-プロモフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび2-[2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,4-ジヒドロ-4-[4-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-ビペラジニル]フェニル]-5-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから選択される化学化合物。

10. a)式



(e-2a).

の基であり、ここでA、B、D¹、R¹⁰およびR¹¹は上記で定義されている如くであり、そしてR¹²はC₁₋₄アルキルであり、

R¹³はモノ-、ジ-もしくはトリハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄シクロアルキル、または任意にオキソで置換されていてもよいC₁₋₄シクロアルキルであり、

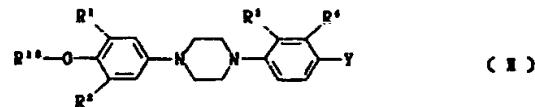
E¹がC₁₋₄アルカンジイルであり、

E²がC₁₋₄アルカンジイルであり、

R¹⁴がC₁₋₄アルキル部分上でオキソまたはヒドロキシで置換された(アリール)C₁₋₄アルキルである、

上記6に記載の化学化合物。

8. R^1 または R^2 の少なくとも1個がメチルであるか、或いはYが式(c-3a)、(c-1a)ま



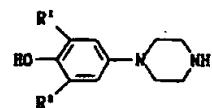
(I-a)

[式中、

R¹、R²、R³、R⁴およびYは式(I-a)のところで定義されている如くであり、そしてR¹⁰はC₁₋₄アルキルである】

のアルコキシ導体を酸性溶媒中でまたは強親核性物質を用いて脱アルキル化するか、或いは

b)式

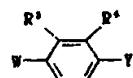


(II)

[式中、

R¹およびR²は式(I-a)のところで定義されている如くである】

のビペラジンを式



(IV)

【式中、

R¹、R²およびYは式(I-a)のところで定義されている如くであり、そしてWは避難基である】

の置換されたベンゼンを用いて、高圧において溶媒中でそして塩基の存在下で保持することにより、N-アリール化し、そして

希望により、式(I-a)の化合物を公知の官能基転換方法に従いそれぞれ他のものに転化させ、そして

さらに希望により、式(I-a)の化合物を酸を用いる処理により治療的に活性のある非対称の置換加塩形に転化させるか、または逆に酸塩を避難塩基に転化させ、および/または、その立体化学的異性体形を製造する

ことにより特許づけられている、上記6~8のいずれかに記載の式(I-a)の化学化合物の製造方法。

11. 5-リボキシゲナーゼ抑制有効量の上記1~4のいずれかに記載の式(I)の化合物を投与することにより、ロイコトリエン介在性疾患および障害に罹っている医療動物を治療する方法。

12. 薬物として使用するための、上記1~4のいずれかに記載の式(I)の化合物。

13. 5-リボキシゲナーゼ抑制剤として使用するための、上記12に記載の化合物。

特許出願人 ジャンセン・ファーマシューティカ・ナーミローゼ・フェンノートシャップ

代理人 弁理士 小田島 平吉 

第1頁の続き

⑤Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/495	ABE	
	ABF	
	AED	
31/505	ACD	
31/53	ACX	
31/54	ACF	
C 07 D 231/12		6529-4C
233/30		7624-4C
233/36		7624-4C
233/61	101	7624-4C
233/70		7624-4C
233/72		7624-4C
233/84		7624-4C
233/86		7624-4C
233/96		7624-4C
235/02		6529-4C
239/54		
249/08	Z	7624-4C
249/12		7624-4C
253/06		7822-4C
257/04		7822-4C
263/28		7624-4C
263/48		7624-4C
265/08		7624-4C
265/10		7624-4C
271/10		7624-4C
277/18		7431-4C
277/40		7431-4C
279/06		7431-4C
285/135		
285/08	A	6742-4C

⑥Int. Cl.^{*} 異別記号 序内整理番号

295/10	A	6742-4C
295/12	A	6742-4C
295/14	A	6742-4C
471/04	108	8829-4C
C 12 N 9/99	X	7823-4B

⑦発明者 ヤン・ヘーレス ベルギー国ビー-2350-ボセラール・レームスケイレン
18

⑦発明者 レオ・ヤコブス・ヨゼフ・パツクス ベルギー国ビー-2370-アレンドンク・ブレクストラート
92